

Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof.Dr. H. Hippus

**THERAPIE DER CHRONISCHEN SCHLAFSTÖRUNGEN
MIT BENZODIAZEPINEN. LITERATURÜBERSICHT
KLINISCHER UNTERSUCHUNGEN MIT UND
OHNE POLYGRAPHIE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

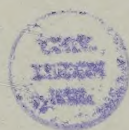
MATTHIAS APELT

aus

Oberkirch, Kr. Ortenau

München ~~1981~~

1983



Aus der Psychiatrischen Klinik der
Universität München
Direktor: Prof.Dr. H. Hippus

**THERAPIE DER CHRONISCHEN SCHLAFSTÖRUNGEN
MIT BENZODIAZEPINEN. LITERATURÜBERSICHT
KLINISCHER UNTERSUCHUNGEN MIT UND
OHNE POLYGRAPHIE**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MATTHIAS APELT

aus

Oberkirch, Kr. Ortenau

München 1982

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München.

Berichterstatter: Prof.Dr.med. H. Hippius

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof.Dr.med. W. Span

Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.1983

Die vorliegende Arbeit wurde zwischen Januar 1981 und
Dezember 1982 an der Psychiatrischen Klinik der Universität
München durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas darf ich dem Direktor der
Psychiatrischen Klinik der Universität München, Herrn Pro-
fessor Dr. Hippius, herzlich danken.

Herr Oberarzt Dr. Rüther hat die Arbeit hilfreich angelei-
tet und betreut. Bei ihm und seiner Sekretärin, Frau
Niebiossa, möchte ich mich ebenso bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau Marie-Luise Beer.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554009_0019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	
1. Einleitung	1
1.1. Die verschiedenen Schlafstörungen	1
1.2. Hyposomnie	1
1.2.1. Inzidenz	1
1.2.2. Einschlafstörung - Durchschlafstörung	3
1.2.3. Ätiologie	4
1.2.4. Therapie - schlaffördernde Substanzen verschiedener chemischer Stoffklassen	7
1.2.5. Benzodiazepine	12
1.2.5.1. Therapeutische Bedeutung	12
1.2.5.2. Hauptindikationen	12
1.2.5.3. Eigenschaften als Hypnotikum	13
1.2.5.4. Einteilung nach Pharmakokinetik und Wirkungsdauer	15
1.2.5.5. Pharmakokinetik einiger Benzodiazepine	18
1.3. Der normale Schlaf im Polygramm	19
1.4. Das Schlafpolygramm des Schlafgestörten	23
2. Problemstellung und Ziel der Arbeit	25
3. Material und Methodik	27
3.1. Literatur	27
3.2. Auswahlverfahren	28
3.3. Tabellarische Erfassung aller Medikamentenstudien	28
3.3.1. Untersuchungsformen	29
3.3.2. Kriterien zur Analyse der Untersuchungen	30

	Seite
4.	Ergebnisse 37
4.1.	Flurazepam 37
4.1.1.	Klinische Untersuchungen mit Polygraphie 37
4.1.2.	Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 53
4.2.	Triazolam 60
4.2.1.	Klinische Untersuchungen mit Polygraphie 60
4.2.2.	Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 70
4.3.	Triazolam im Vergleich zu Flurazepam 78
4.3.1.	Klinische Untersuchungen mit Polygraphie 79
4.3.2.	Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 81
4.4.	Flurazepam und Triazolam in der Geriatrie 87
4.4.1.	Flurazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie 88
4.4.2.	Flurazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 89
4.4.3.	Triazolam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 90
4.4.4.	Triazolam und Flurazepam im Vergleich - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 91
4.5.	Temazepam 94
4.5.1.	Klinische Untersuchungen mit Polygraphie 94
4.5.2.	Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 103
4.6.	Flunitrazepam 111
5.	Diskussion 121
5.1.	Auswahlverfahren 121
5.1.1.	Schweregrad der Insomnie 121
5.1.2.	Alter der Probanden 123
5.1.3.	Schlafapnoe und Myoklonie als Ursache von Schlafstörungen 124

	Seite
5.2.	Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 124
5.2.1.	Subjektivität der Ergebnisse 124
5.2.2.	Kurzzeitstudien 125
5.2.3.	Beeinflussung der Ergebnisse durch andere Hypnotika 126
5.2.4.	Keine Untersuchung nach Medikamentenentzug 126
5.2.5.	Auswertungsmethode 127
5.3.	Klinische Untersuchungen mit Polygraphie 127
5.3.1.	Einfluß exogener Faktoren 127
5.3.2.	Veränderung der gewohnten Schlafbedingungen 128
5.3.3.	Untersuchungsablauf 129
5.3.4.	Auswertung 129
5.3.5.	Nacht-zu-Nacht-Reproduzierbarkeit 130
5.3.6.	Anzahl der Probanden 130
5.3.7.	Einfluß anderer Hypnotika 130
5.4.	Resümee 131
5.5.	Kritische Betrachtungen der Medikamentenstudien im Vergleich 132
5.5.1.	Flurazepam - Studien 132
5.5.2.	Triazolam - Studien 137
5.5.3.	Vergleichsstudien: Flurazepam - Triazolam 142
5.5.4.	Temazepam - Studien 145
5.5.5.	Flunitrazepam - Studien 148
5.5.6.	Rebound-Insomnie 150
5.6.	Die vier Benzodiazepine als schlaffördernde Medikamente in der ärztlichen Praxis 153
6.	Zusammenfassung 158
6.1.	Ausgangspunkt 158

	Seite
6.2. Methodisches Vorgehen	158
6.3. Ergebnisse	159
6.4. Praktische Anwendung	161
7. Literaturverzeichnis	162

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

	Seite
Abb.1:	Schlafprofil des jungen Erwachsenen 21
Abb.2:	Schlafprofil des alten Menschen 22
Abb.3:	Schlafpolygramm bei Hyposomnie 24
Tab.I:	Inzidenz von regelmäßigen Schlafstörungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht 3
Tab.II:	Eliminationshalbwertszeiten der Benzodiazepine und ihrer aktiven Metaboliten beim Erwachsenen 17
Tab.III:	Untersuchungsgang einer Langzeitstudie 32
Tab.IVa-e:	Flurazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie 44
Tab.Va-d:	Flurazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie 49
Tab.VIa-b:	Flurazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 58
Tab.VIIa-d:	Triazolam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie 66
Tab.VIIIa-b:	Triazolam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 74
Tab.IXa-b:	Triazolam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 76
Tab.Xa-b:	Triazolam - Flurazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 83
Tab.XIa-b:	Triazolam - Flurazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie 85
Tab.XIIa-b:	Triazolam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie an geriatrischen Patienten 92

	Seite
Tab.XIIIa-d: Temazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie	99
Tab.XIVa-b: Temazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie	109
Tab.XVa-d: Flunitrazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie	117
Tab.XVI: Gegenüberstellung der Medikamentenwirkung aller vier Benzodiazepine	157

1. Einleitung

1.1. Die verschiedenen Schlafstörungen

Nach der Schlafdauer unterscheidet man die Hyposomnie mit Schlafdefizit von der Hypersomnie mit Schlafüberfluß. Daneben werden einige pathologische Verhaltensweisen, die den normalen Nachtschlaf stören, unter dem Begriff Dyssomnie zusammengefaßt.

1.2. Hyposomnie

1.2.1. Inzidenz

Eine Reihe von Untersuchungen verdeutlicht, welche Bedeutung man der Hyposomnie beimessen muß.

In einer von Kales 1974 durchgeführten Umfrage (56) klagten 32,2 % der Befragten über vermindertes Schlafvermögen.

Nach Balter und Bauer (4) gaben 1975 14 % der untersuchten Personen große, 19 % geringe Schlafprobleme an.

Untersuchungen der medizinischen Universitätsklinik Leipzig zufolge (36) litten von den 30- bis 40jährigen Patienten etwa 25 % an Schlaflosigkeit, von den über 70jährigen hingegen 60 %. Objektivierbar war am sel-

ben Patientengut bei den 30- bis 40jährigen Patienten jedoch nur in etwa 10 % eine Beeinträchtigung des Nachtschlafes, bei den über 70jährigen in etwa 24 %. Wie aus dieser Studie erkennbar, ist zwar der Anteil der wahren, objektivierbaren Schlafstörungen geringer als die Zahl der vorgebrachten Klagen, jedoch ist das Ausmaß des Leidens beträchtlich.

Karacans Untersuchung von 1976 (64) zeigt, daß mit zunehmendem Alter die Schlafstörungen linear ansteigen, und daß die Auftrittshäufigkeit geschlechtsabhängig ist. 13,4 % der befragten Personen klagten über häufige oder andauernde Hyposomnie, 15,4 % der Frauen und 10,9 % der Männer. Der Unterschied erreichte einen statistischen Signifikanzgrad von $p < 0,001$. Während bei den Frauen der Anstieg der Schlafstörungen zwischen dem 30. und 40. und nach dem 60. Lebensjahr offensichtlich war, nahmen die Schlafprobleme der Männer mit Beginn des 6. Dezeniums zu (Tab.I).

Tab.I: Inzidenz von regelmäßigen Schlafstörungen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (64)

Alter	Frauen	Männer	total
18-19	2,6 %	9,5 %	6,2 %
20-29	9,1 %	8,3 %	8,7 %
30-39	15,3 %	5,4 %	10,6 %
40-49	16,1 %	10,5 %	13,7 %
50-59	16,8 %	16,0 %	16,4 %
60-69	22,6 %	18,3 %	20,9 %
70	29,4 %	20,0 %	25,9 %

1.2.2. Einschlafstörung - Durchschlafstörung

Man unterscheidet zwei Erscheinungsformen der Hyposomnie, die Ein- und die Durchschlafstörung. Bei der Einschlafstörung ist die Dauer vom Augenblick der Schlafbereitschaft bis zum endgültigen Übergang in Schlafstadium 2 verlängert. Die Durchschlafstörung wird durch häufiges nächtliches Erwachen und eine Zunahme der Wachzeit nach dem Einschlafen charakterisiert. Als Sonderform der Durchschlafstörung gilt ein frühzeitiges morgentliches Erwachen (9).

Meist besteht jedoch keine eindeutige, der einen oder anderen Form zuzuordnende Hyposomnie, sondern eine Kombination beider.

1.2.3. Ätiologie

exogene Schlafstörungen

Akustische Reize, plötzlich wechselnde Lärmpegel, und optische Reize, rasche Änderung der Belichtungsintensität, verursachen in erster Linie Einschlafstörungen. Ungewohnte Umgebung, schlechte Beschaffenheit der Schlafstätte und zu hohe bzw. zu niedrige Umgebungstemperatur (84) sind schlafhemmende Faktoren. Auch die chemische Zusammensetzung der Luft kann den Schlaf negativ beeinflussen (30). Lange Flugreisen in ferne Länder bringen den circadianen Rhythmus aus dem Gleichgewicht und werden deshalb oft von Schlafstörungen begleitet.

psychoreaktive Schlafstörungen

Psychoreaktive Schlafstörungen werden durch akute oder chronische Konflikte bzw. psychische Belastungen hervorgerufen.

drogenbedingte Schlafstörungen

Alle zentral stimulierenden Medikamente, wie zum Beispiel Pharmaka aus der Gruppe der Weckamine, führen ebenso zu Ein- und Durchschlafstörungen wie Thyroideapräparate und unter Umständen koffeinhaltige Getränke. Auch durch Hypnotika, die den REM-Schlaf unterdrücken,

kommt es nach Absetzen als Folge einer REM-Schlafverlängerung mit Alpträumen und dysphorischen Zuständen zu einer negativen Beeinträchtigung des Schlafverhaltens (9).

schmerzbedingte Schlafstörungen

Kopfschmerzen unterschiedlicher Genese, vertebrale Schmerzen, hervorgerufen durch Abnutzungsprozesse und Haltungsanomalien, und Schmerzzustände an den Extremitäten, wie Brachialgie, Karpaltunnel-Syndrom, Krampus-Syndrom und andere, sind zu erwähnen.

Schlafstörungen bei organischen Erkrankungen

Eine große Anzahl organischer Erkrankungen geht mit Schlafstörungen einher. Einige Beispiele sind nachfolgend aufgeführt.

Kopfschmerzen im Rahmen einer Hypertonie, zum Teil mit pulsierendem Charakter, erschweren das Einschlafen oder verursachen frühzeitiges Erwachen.

Als Folge einer Herzinsuffizienz treten nachts Dyspnoe und Unruhe auf, was ebenso wie wiederholtes nächtliches Wasserlassen einen kontinuierlichen Schlaf verhindert. Die zerebrale Gefäßsklerose ist durch Müdigkeit, Abgespanntheit und Erschöpfung am Tag, sowie durch Einschlafstörungen und eine erniedrigte Weckschwelle in der Nacht gekennzeichnet.

Chronische Erkrankungen der Atemwege mit nächtlichen Hustenanfällen und des Magen-Darm-Traktes mit erhöhter Bereitschaft zu Koliken während der Nacht können mit starken Schlafbeeinträchtigungen einhergehen. Die innere Unruhe des Hyperthyreotikers und der quälende Juckreiz des ekzematösen- oder Prurituspatienten machen oft einen normalen Schlafablauf unmöglich.

Auch Schlafapnoe und Myokloni können zu einer Störung des nächtlichen Schlafes führen. Unter Schlafapnoe versteht man plötzlich auftretende Atemnotzustände zentraler oder peripher obstruktiver Genese. Myokloni sind blitzartige, klonische Zuckungen einzelner Muskeln als Ausdruck einiger Krankheitsbilder.

Schlafstörungen bei psychiatrischen Erkrankungen

Das Schlafprofil des endogen depressiven Patienten ist durch verlängerte Einschlafdauer, reduzierte Gesamtschlafzeit, Verkürzung der REM-Latenz und gehäuftes nächtliches Erwachen gekennzeichnet.

Der Maniker dagegen benötigt aufgrund seiner inneren Getriebenheit lange Zeit zum Einschlafen.

Auch im Zusammenhang mit einem schizophrenen Schub kann es zu Schlafstörungen kommen.

Idiopathische Schlafstörungen

Von idiopathischer Hyposomnie spricht man bei einer

Schlafverschlechterung unbekannter Genese. Sowohl exogene Noxen als auch psychogene und organische Faktoren kommen als Urheber nicht in Frage.

1.2.4. Therapie - schlaffördernde Substanzen verschiedener chemischer Stoffklassen

Grundsätzlich sollten Hypnotika erst verordnet werden, wenn eine kausale Therapie nicht möglich ist oder nicht erfolgreich war.

Ein gutes schlafförderndes Medikament ist an folgende Voraussetzungen geknüpft:

- keine Veränderung des physiologischen Schlafprofils, möglichst keine Reduzierung der Stadien 4 und REM
- nach Absetzen kein REM-Überschuß
- keine Kumulation
- keine Nachwirkung am nächsten Morgen
- kein Wirkungsverlust bei Langzeiteinnahme
- keine Nebenwirkungen

In der folgenden Aufstellung sind die verschiedenen Medikamentengruppen zusammengefaßt, die zur Therapie der Hyposomnie angewandt werden.

Monoureide

Carbromal und Bromisoval werden als schwach wirksame

Hypnotika eingestuft.

Während ihre Wirkungsdauer auf drei bis vier Stunden beschränkt ist, kumulieren die metabolisch abgespaltenen Bromionen aufgrund einer Eliminationshalbwertszeit von 12 Tagen.

Von einer chronischen Zufuhr muß wegen der Gefahr des Bromismus und einer möglichen Gewöhnung und Abhängigkeit abgeraten werden.

Werden die Monoureide in suizidaler Absicht überdosiert, so ist die Letalität infolge pulmonaler Veränderungen, Ausbildung einer Schocklunge, sehr hoch (44).

Barbiturate

Die Barbiturate gelten als die "klassischen" Schlafmittel.

Ihre Eliminationshalbwertszeit variiert stark, Hexobarbital 3 bis 5 Stunden, Barbital 4 bis 5 Tage.

Innerhalb weniger Therapietage kommt es zu einem Wirkungsverlust (48, 49, 52, 54). Die erhöhte Abbaugeschwindigkeit des Medikamentes ist auf eine Aktivitätszunahme der entsprechenden Leberfermente zurückzuführen. Dieser Mechanismus, als Enzyminduktion bezeichnet, hat eine Barbituratgewöhnung und daraus resultierende Abhängigkeit zur Folge. Um den gleichen Effekt zu erreichen, muß die Dosis nach wenigen Tagen erhöht werden.

Da gleichzeitig die Aktivität anderer, dem Abbau dienender, Enzyme erhöht wird, entstehen Arzneimittelinterferenzen und unerwünschte Wirkungsverluste. Betroffen sind zum Beispiel Antikoagulantien vom Cumarin-Typ und Antiepileptika.

Ein Mißbrauch der Barbiturate ist nicht selten und hängt damit zusammen, daß sie bei manchen Leuten nicht sedativ-hypnotisch wirken, sondern Euphorie erzeugen. Seit 1964 ist diese Form psychischer und physischer Abhängigkeit von der WHO als "Barbiturat-Alkohol" Typ definiert (71). Nach Barbituratentzug kommt es zu einem REM-Rebound Phänomen. Der REM-Schlaf ist reaktiv verlängert, der Schlaf unruhig. Es kommt zur Entwicklung von Alpträumen und Schlaflosigkeit (53).

Barbituratvergiftungen bei Erwachsenen sind in zivilisierten Ländern die häufigste Suicidart (44).

Die Barbiturate greifen in die normale Physiologie des Schlafes ein, indem sie die Stadien 1, 2 und 3 reduzieren, vor allem aber den REM-Schlaf unterdrücken (54, 71).

Piperidin-Derivate

Die Wirkungsdauer von Pyrithyldion, Methyprylon und Glutethimid entspricht der der mittellang wirksamen Barbiturate, mit denen sie auch qualitativ zu vergleichen sind.

Sie bieten keine Vorteile gegenüber den Barbituraten und verursachen ebenfalls Mißbrauch, Abhängigkeit und Entzugerscheinungen.

Chinazolinon-Derivate

Methaqualon ist den Barbituraten nicht verwandt, gehört einer anderen chemischen Gruppe an. Seine hypnotische Wirksamkeit ist jedoch den Barbituraten ähnlich.

Auch diese Substanz kann bei chronischer Einnahme zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen.

Bei Langzeiteinnahme wurden Polyneuropathien als Nebenwirkungen beschrieben.

Aldehyde

Chloralhydrat ist ein wirksames Hypnotikum.

Aufgrund seiner kurzen Wirkungsdauer von fünf Stunden ruft es keinen Hang-over-Effekt, gekennzeichnet durch Schläfrigkeit, Mattigkeit und Lethargie am nächsten Morgen, hervor.

Der physiologische Schlaf wird nicht gestört.

Von Nachteil ist, daß das Therapeutikum die Magenschleimhaut reizt und Enzyminduktion verursacht (44, 68).

Mißbrauch und Abhängigkeit, sowie Entzugerscheinungen werden ebenfalls beobachtet.

Polygraphische Untersuchungen ergaben keine Unterdrückung des REM-Schlafes (37, 40).

L-Tryptophan

Eine Reihe polygraphischer Studien hat die Wirkung von L-Tryptophan untersucht. Während die Einschlafdauer in einigen Untersuchungen (39, 41) signifikant verkürzt war, zeigten die gemessenen Durchschlafparameter unterschiedliche Ergebnisse.

Daß es sich bei L-Tryptophan um eine physiologische Substanz handelt, ist ein besonderer Vorteil des Medikamentes.

Neuroleptika

Neuroleptika können ebenso wie die trizyklischen Antidepressiva neben dem antipsychotischen Effekt unter Langzeiteinnahme eine sofort einsetzende schlaffördernde Wirkung (68) aufweisen. Promazin, Levomepromazin und Triflupromazin sind neuroleptische Substanzen mit hoher sedierender Potenz.

Antidepressiva

Amitriptylin und Imipramin sind Vertreter aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva mit schlafanstoßendem Charakter.

Im Gegensatz zu einigen Hypnotika ist die Gefahr einer Gewöhnung geringer (94).

Im Schlafpolygramm ist der Tiefschlaf verlängert, der REM-Anteil vermindert (38).

1.2.5. Benzodiazepine

1.2.5.1. Therapeutische Bedeutung

Die Benzodiazepine gehören zu den Medikamenten, die am häufigsten verschrieben werden. Etwa 40 Milliarden Einzeldosen sollen täglich auf der ganzen Welt konsumiert werden. In der BRD nehmen etwa 18 % der männlichen und 27 % der weiblichen Bevölkerung ein Präparat der Benzodiazepingruppe ein. Auf Kosten der Barbiturate soll sich der Verbrauch der Benzodiazepine zwischen 1970 und 1980 verdoppelt haben (76).

1.2.5.2. Hauptindikationen

Die Hauptindikationen sind:

- Schlafstörungen
- Anxiolyse
- antikonvulsive Therapie
- Narkoseprämedikation

Je nach Wirkungsdauer sind die einzelnen Benzodiazepine unterschiedlich einsetzbar. In der anxiolytischen und antikonvulsiven Behandlung ist eine langandauernde und gleichmäßige Wirkung von Vorteil, so daß der Patient trotz geringer Einnahmefrequenz zu jeder Tages- und Nachtzeit über eine effektive Blutkonzentration verfügt.

Wird das Benzodiazepinpräparat als Hypnotikum verwendet, sollte die Wirkung auf die Nacht beschränkt sein, um einen Hang-over-Effekt mit Abgeschlagenheit und Müdigkeit am Morgen zu verhindern. Deshalb sind in der Therapie von Schlafstörungen kurzwirkende Benzodiazepine vorzuziehen.

1.2.5.3. Eigenschaften als Hypnotikum

Im Vergleich zu den Barbituraten und deren Analogen besitzen die Therapeutika aus der Benzodiazepinreihe folgende Vorteile: Das normale Schlafprofil wird in geringerem Maße verändert, der REM-Schlaf weniger beeinflusst. Selten kommt es nach Absetzen des Medikamentes zu einem REM-Rebound Phänomen.

Die enzyminduzierende Wirkung ist gering. Arzneimittelinterferenzen sind nicht bekannt.

Die Gefahr einer akuten Vergiftung ist minimal. Benzodiazepine sind als Mittel zum Suizid praktisch untaug-

lich. Die maximalen Dosen, die bei einer Monovergiftung überlebt wurden, lagen (71)

für Nitrazepam bei 1000 mg (200 Tabletten)

für Flurazepam bei 2400 mg (80 Tabletten)

für Diazepam bei 2000 mg (200 Tabletten/10 mg)

für Flunitrazepam bei 50 mg (25 Tabletten).

Die Aussagen über die suchterzeugende Potenz sind unterschiedlich. Während Marks sie in seiner Veröffentlichung von 1978 (73) als sehr gering einstuft, berichtet Tyrer (107), daß 27 % seiner untersuchten Patienten nach Absetzen von Lorazepam und Diazepam vorübergehende Entzugssymptome aufwiesen.

Nachteile in Form von Kumulationserscheinungen bei chronischer Einnahme und Überhang der Wirkung am nächsten Tag sind bei Benzodiazepinen mit langer Eliminationshalbwertszeit zu befürchten. Die Reaktionszeit am Morgen ist verlängert, und somit die Fahrtauglichkeit eingeschränkt.

Werden Benzodiazepine zusammen mit Alkohol eingenommen, so wird die Wirkung ebenso wie bei anderen Schlafmitteln additiv verstärkt.

1.2.5.4. Einteilung nach Pharmakokinetik und Wirkungsdauer

Unter den verschiedenen Benzodiazepinen bestehen große Unterschiede bezüglich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften und ihres Metabolismus im Menschen. Da einige Benzodiazepine in aktive Metaboliten umgewandelt werden, muß man auch die Pharmakokinetik dieser therapeutisch wirksamen Abbauprodukte berücksichtigen.

Nach pharmakokinetischen Gesichtspunkten lassen sich drei Gruppen unterscheiden (68).

1. Das verabreichte Medikament ist als Reinsubstanz unwirksam und erhält erst durch metabolische Umwandlungsprozesse im Organismus therapeutische Wirksamkeit, zum Beispiel Chlordiazepoxid.
2. Das Pharmakon ist selbst wirksam, wird jedoch innerhalb kürzester Zeit in weitere aktive Metaboliten mit mehrtägiger Eliminationshalbwertszeit überführt, zum Beispiel Flurazepam.
3. Die Grundsubstanz besitzt therapeutische Effektivität und wird ohne metabolische Zwischenschritte inaktiviert und ausgeschieden, zum Beispiel Temazepam.

Nach der Eliminationshalbwertszeit der Benzodiazepine, beziehungsweise ihrer aktiven Metaboliten, ist eine Aufteilung in Lang- und Kurzzeittherapeutika möglich.

Einige Vertreter der beiden Gruppen sind in Tabelle II aufgeführt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die interindividuelle Variationsbreite der Eliminationshalbwertszeiten sehr groß. Das unterschiedliche Metabolisierungsvermögen ist von genetischen Faktoren, Leberfunktionszustand, Alter, Geschlecht, Ernährung und anderem abhängig. Die Verteilung des Medikamentes im Körper wird beispielsweise durch körperliche Konstitution und Proteinbindungsfähigkeit beeinflusst (13).

Die Ergebnisse wurden an gesunden Probanden ermittelt. Änderungen der Eliminationshalbwertszeiten im Krankheitsfall sind nicht auszuschließen.

Tab.II: Eliminationshalbwertszeiten der Benzodiazepine und ihrer aktiven Metaboliten beim Erwachsenen (12, 13, 76)

Medikament	Dosis	aktiver Metabolit	Eliminations- halbwertszeit in Stunden
langwirksame Substanzen			
Chlordiazepoxid	10-60 mg		10-15
		Demoxepam	30-60
		Desoxy- demoxepam	40-60
Diazepam	2-30 mg		20-50
		N-desmethyl- diazepam	20-80
Nitrazepam	5-10 mg		20-30
Flurazepam	30-60 mg		1- 2
		N-desalkyl- flurazepam	50-100
Flunitrazepam	1- 4 mg		10-20
		7-amino- derivate	20-30
		N-desmethyl- derivate	20-30
kurzwirksame Substanzen			
Oxazepam	10-60 mg		3- 8
Lorazepam	2-10 mg		10-15
Temazepam	20-60 mg		5-10
Triazolam	0,25-0,5mg		2- 5
		2-hydroxy derivate	3- 8

1.2.5.5. Pharmakokinetik einiger Benzodiazepine

Flurazepam

Von der Reinsubstanz Flurazepam sind nur Spuren im Blut nachweisbar. Über die Eliminationshalbwertszeit des aktiven Hydroxyethyl-Metaboliten konnte Kaplan (63) keine exakten Angaben machen. Jedoch war 24 Stunden nach Flurazepam-Applikation die Konzentration des Hydroxyethyl-Metaboliten nicht mehr meßbar. Hauptmetabolit ist das N-desalkyl-Flurazepam mit einer Eliminationshalbwertszeit von 50-100 Stunden. Als maximale Blutkonzentration nach einmaliger Einnahme von 30 mg Flurazepam wurden 10 bis 22 ng/ml gemessen. Nach zweiwöchiger Behandlung mit 30 mg pro Tag stiegen die Meßwerte auf 49 bis 142 ng/ml an. N-desalkyl-Flurazepam kumulierte unter Langzeiteinnahme eindeutig (63).

Triazolam

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Triazolam ist sehr hoch. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 bis 5 Stunden. Kumulationserscheinungen wurden nach sieben-tägiger Einnahme nicht festgestellt. Einer der Hauptmetaboliten, 4-hydroxy-Triazolam, besitzt 50 bis 100 % der pharmakologischen Aktivität der Grundsubstanz. Seine Eliminationsgeschwindigkeit beträgt 3 bis 8 Stunden (22).

Temazepam

Temazepam ist eine kurz wirksame Substanz mit einer Eliminationshalbwertszeit von 5 bis 10 Stunden. Mit Ausnahme einer bedeutungslosen Menge von Oxazepam werden keine aktiven Metaboliten gebildet. Nach sieben aufeinanderfolgenden Therapienächten war die Blutkonzentration des Medikamentes unverändert (34, 101). Es liegen also keine Anzeichen für eine Kumulation vor.

Flunitrazepam

Flunitrazepam, ein Analog von Nitrazepam, besitzt eine Eliminationshalbwertszeit von 10 bis 20 Stunden. Nach Langzeiteinnahme wurde nur eine geringe Kumulation festgestellt (11). Die beiden aktiven Metaboliten 7-amino-Flunitrazepam und N-desmethyl-Flunitrazepam dagegen weisen eine Eliminationshalbwertszeit von 20 bis 30 Stunden auf, wodurch sich der Kumulationseffekt bei langzeitiger Flunitrazepameinnahme erklären läßt (3).

1.3. Der normale Schlaf im Polygramm

Mit Hilfe polygraphischer Ableitungen, wie Elektroencephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG), wurde es möglich, den Schlaf

näher zu analysieren, ihn in einzelne Phasen zu unterteilen und einen bestimmten Phasenablauf zu beschreiben. Rechtschaffen und Kales formulierten eine heute international angewandte Einteilung der Schlafstadien (86).

Der Schlaf wird in zwei Hauptphasen unterteilt, den rapid eye movement (REM) Schlaf und den non rapid eye movement (NREM) Schlaf. Der NREM-Schlaf setzt sich aus den Stadien 1, 2, 3 und 4 zusammen. Die Schlaftiefe nimmt von Stadium 1 bis 4 zu.

Im Wachzustand wird das Polygramm durch α -Wellen bestimmt. Das EMG zeigt mittelhohe bis hohe Ausschläge. Im EOG werden gelegentlich langsame Augenbewegungen sichtbar.

Stadium 1 ist durch eine niedrige Amplitude und eine gemischte Frequenz des EEGs gekennzeichnet. Die α -Aktivität nimmt ab. Rapid eye movements treten nicht auf.

Werden Spindeln und K-Komplexe sichtbar, so geht der Schlaf in Stadium 2 über. Die EEG-Amplitude bleibt weiterhin relativ niedrig.

In den Stadien 3 und 4 nimmt die Frequenz der elektrographischen Wellen stetig ab, die Amplitude hingegen gewinnt an Höhe. Während in Stadium 3 noch gelegentlich Spindeln sichtbar werden, sind sie in Stadium 4 nicht mehr zu beobachten.

Stadium 3 und 4 zusammen bilden den Tiefschlaf. Das Bild der REM-Schlafphase wird durch ein niedrigamplitudiges, gemischtes EEG, geringe EMG-Ausschläge und rasche, synchrone und gleichsinnige Bewegungen beider Augen geprägt. Die rapid eye movements treten einzeln oder in Gruppen auf.

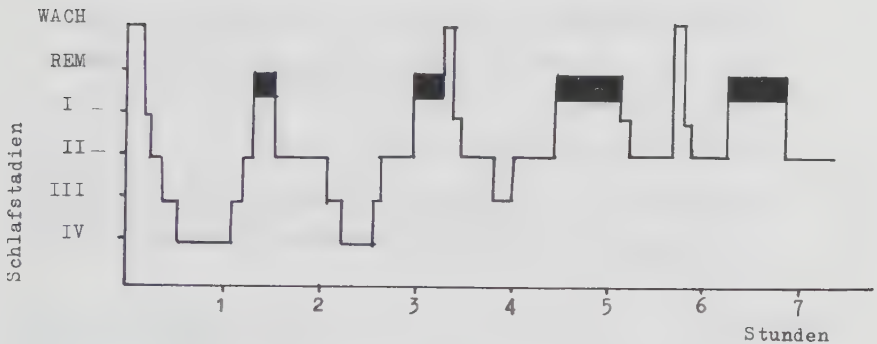


Abb.1: Schlafprofil des jungen Erwachsenen (86)

Wie das Schlafprofil eines gesunden, jungen Erwachsenen in Abbildung 1 zeigt, folgt auf jeweils kurze Intervalle in den Stadien 1, 2 und 3 eine längere Verweildauer in Stadium 4. Danach durchläuft der Schlaf in umgekehrter Reihenfolge die Stadien 3 und 2, um 70 bis 100 Minuten nach Schlafbeginn die erste REM-Phase zu erreichen. Entweder schließt sich eine kurze Wachphase an, oder es folgt ohne Unterbrechung des Schlafes ein Übergang in Schlafstadium 2.

Dieser Schlafzyklus wiederholt sich etwa alle 90 Minuten. Jeder Stadienablauf ähnelt dem anderen mit der Ausnahme, daß die REM-Phase mit zunehmender Schlafdauer auf Kosten des Tiefschlafes länger wird. Gegen Ende der Nacht werden nur noch die Schlafstadien 3 und 2 erreicht.

Je nach Gesamtlänge des Schlafes schwankt die Anzahl der Schlafzyklen zwischen vier und sechs Mal.

Der Anteil des REM-Schlafes beträgt etwa 25 % der Gesamtschlafzeit.

Bei jungen Erwachsenen sind die Anteile der einzelnen Schlafstadien folgendermaßen verteilt (66): Stadium 1: 5 %; Stadium 2: 50 %; Stadium 3: 8 %; Stadium 4: 12 %.

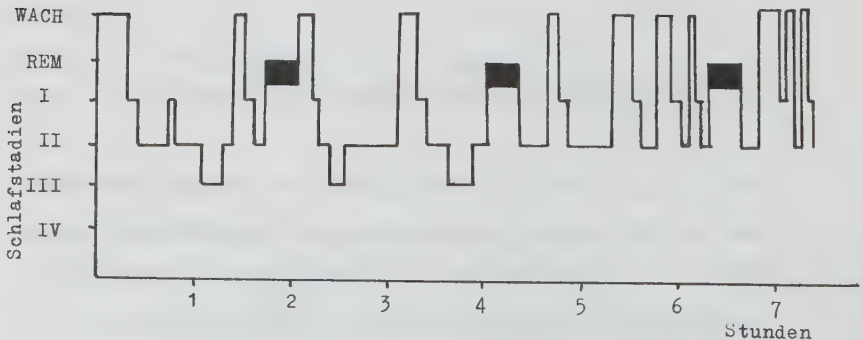


Abb.2: Schlafprofil des alten Menschen (86)

Mit zunehmendem Alter nimmt die Gesamtschlafzeit ab. Während sie im Alter von drei Jahren etwa 10 Stunden

beträgt, geht sie bis zum 20. Lebensjahr auf 7 bis 8 Stunden zurück. Zu Beginn des Greisenalters kommt es zu einer weiteren deutlichen Senkung.

Auch der REM-Schlaf Anteil ist bei alten gegenüber jungen Menschen reduziert. Er geht von 30 % beim sechsjährigen über 25 % beim zwanzigjährigen auf etwa 20 % beim über achtzigjährigen Menschen zurück.

Stadium 3 und 4 nehmen exponentiell zum hohen Alter hin ab. Stadium 4 macht schließlich nur noch ein Fünftel des Ausgangswertes aus.

1.4. Das Schlafpolygramm des Schlafgestörten

In Schlaflaborstudien wurde untersucht, in welcher Weise sich das Schlafprofil des Patienten mit Hypsomnie von dem eines normal schlafenden Probanden unterscheidet.

Beim Schlafgestörten kann die Einschlafdauer verlängert, die Gesamtschlafzeit verkürzt oder die Aufwachhäufigkeit erhöht sein, je nach Erscheinungsform der Schlafstörung. Meist ist jedoch keine eindeutige Zuordnung möglich, und es liegt eine kombinierte Form der Schlafstörungen vor.

Entsprechend der reduzierten Gesamtschlafzeit verringert sich die Anzahl der Schlafzyklen.

Die Tiefschlafstadien 3 und 4 werden seltener erreicht, und ihr prozentualer Anteil am Gesamtschlaf ist vermindert.

Dagegen nehmen die Anteile der Stadien 1 und 2 zu.

Der REM-Schlaf des Schlafgestörten unterscheidet sich bei einem Vergleich der prozentualen Werte von normal Schlafenden nicht (47, 53).

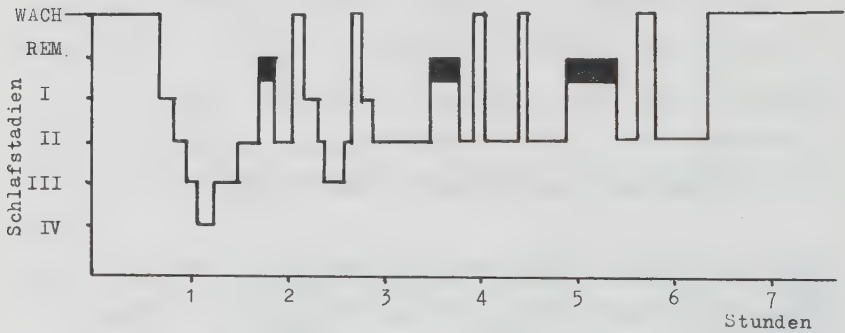


Abb.3: Schlafpolygramm bei Hypsomniasie

2. Problemstellung und Ziel der Arbeit

Ausgangspunkt

Die Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten. Etwa 40 Milliarden Einzeldosen sollen täglich auf der ganzen Welt konsumiert werden. Zwischen 1970 und 1980 hat sich der Verbrauch der Benzodiazepine verdoppelt (76).

Die Schlafstörung ist die Hauptindikation für die Verschreibung der Benzodiazepine. Da es sich gehäuft um ein chronisches Leiden handelt, erfolgt die Medikamenteneinnahme über Monate oder Jahre. Es stellt sich die Frage, ob eine Langzeittherapie mit Benzodiazepinen bedenkenlos befürwortet werden kann, oder ob es zu Wirkungsverlusten, Gewöhnung und Abhängigkeit kommt. Sind Benzodiazepine Therapeutika, die ohne Gefährdung des Patienten erfolgreich in der Behandlung von chronischen Schlafstörungen angewendet werden können, und läßt sich dadurch ihr übermäßiger Konsum rechtfertigen?

Fragestellung

- 1) Erfüllen die vier Benzodiazepine Triazolam, Temazepam, Flunitrazepam und Flurazepam die Anforderungen an ein hochwertiges Therapeutikum in der Schlaftherapie?

- a) keine Wirkungsverluste nach Mittellang- oder Langzeiteinnahme
 - b) keine Überhangwirkung am Morgen
 - c) keine Schlafverschlechterung nach Absetzen des Medikamentes
 - d) kein REM-Rebound Phänomen
 - e) keine Veränderung des physiologischen Schlafprofils
- 2) Welches der vier Benzodiazepine ist als Kurz-, Mittellang- oder Langzeittherapeutikum zu bevorzugen?
- 3) Wie hoch sollten die Benzodiazepine in Abhängigkeit vom Alter dosiert werden?

Ziel

Ziel der Arbeit ist es, über eine Analyse des Wirkungsverhaltens der vier Benzodiazepine zu Anwendungshinweisen in der ärztlichen Praxis zu gelangen.

3. Material und Methodik

3.1. Literatur

Grundlage der literarischen Übersicht war die monatlich in den USA erscheinende Fachzeitschrift Sleep Bulletin, herausgegeben vom Brain Information Service in Los Angeles. Zu Beginn der Arbeit stand die Erfassung aller Literaturangaben über klinische Medikamentenstudien mit und ohne Polygraphie der vier Benzodiazepine Flurazepam, Flunitrazepam, Triazolam und Temazepam der Jahrgänge 1971 bis 1980.

Ausgehend von den anhand des Sleep Bulletin ermittelten Medikamentenuntersuchungen war eine weitere Literaturforschung möglich.

Aus einer Gesamtzahl von mehr als 300 Medikamentenstudien, die in über 70 verschiedenen Fachzeitschriften der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht wurden, wurde die Auswahl getroffen.

Die Mehrzahl der behandelten Untersuchungen wurde den Zeitschriften Journal of Clinical Pharmacology, Journal of International Medical Research, Clinical Pharmacology and Therapeutics, British Journal of Clinical Pharmacology und Psychopharmacologia entnommen.

3.2. Auswahlverfahren

Die Medikamentenstudien, die an gesunden Probanden, sowie körperlich und psychiatrisch Kranken durchgeführt wurden, wurden aussortiert. Exogene und psycho-reaktive Faktoren konnten als Schlafstörungsursachen nicht in allen Fällen ausgeschlossen werden. Die meisten Untersuchungspersonen waren jedoch idiopathisch schlafgestörte Patienten.

15 Flurazepam-, 16 Triazolam-, 9 Temazepam-, 7 Flunitrazepamstudien und 15 Triazolam/Flurazepamvergleichsstudien erfüllten die geforderten Voraussetzungen.

3.3. Tabellarische Erfassung aller Medikamentenstudien

In den Tabellen IV bis XV sind alle Medikamentenstudien aufgeführt. Nach den beiden Untersuchungsformen, klinische Untersuchungen mit und ohne Polygraphie, erfolgte eine erste Gliederung. Die polygraphischen Studien sind in den Tabellen IV, V, VII, XIII und XV, die klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie in den Tabellen VI, VIII, IX, X, XI, XII und XIV zusammengefaßt.

3.3.1. Untersuchungsformen

Klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Bei den polygraphischen Untersuchungen handelt es sich um Aufzeichnungen des nächtlichen Schlafprofils mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrokulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG). Die elektrischen Ableitungen werden in den meisten Studien direkt auf das Aufzeichnungsgerät übertragen.

Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

In den klinischen Medikamentenstudien ohne Polygraphie stützt sich das Ergebnis auf die subjektiven Probandenaussagen über das Schlafempfinden.

Anhand von Fragebögen beschreibt der Proband am Morgen nach vorabendlicher Einnahme des Testpräparates sein Schlafverhalten. Erfragt werden die schlafkennzeichnenden Parameter Einschlafdauer, Gesamtschlafzeit, Aufwachhäufigkeit, Schlafqualität, Schlaftiefe und Befinden am Morgen, sowie eine Gesamtbeurteilung des Schlafes im Vergleich zum Schlafverhalten unter anderen schlaffördernden Medikamenten oder zur schlafmittellosen Zeit. Zusätzlich werden auftretende Nebenwirkungen vermerkt.

3.3.2. Kriterien zur Analyse der Untersuchungen

Dosis In den Tabellen IVa bis XVa sind die Dosierungen der vier Benzodiazepine in den einzelnen Medikamentenstudien aufgeführt.

Methode

Doppelblind-Studie gegen Placebo

Die Einnahmesequenz des zu untersuchenden Medikaments und des Placebos ist sowohl für den Untersucher als auch den Untersuchten unbekannt.

doppelblind-parallel

Die Ergebnisse einer Untersuchungsgruppe mit dem Testpräparat werden mit denen einer zweiten Gruppe unter Placebo verglichen.

doppelblind-cross-over

Alle Probanden erhalten sowohl das Therapeutikum als auch Placebo. Während das eine Untersuchungskollektiv zunächst das Medikament und dann die Leersubstanz einnimmt, ist der Ablauf für die übrigen Untersuchungspersonen umgekehrt.

offene Studie

Sowohl der untersuchende Arzt als auch die Probanden sind über Dosis und Art der eingenommenen Substanz informiert.

Untersuchungsgang

klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Die erste Nacht im Schlaflabor unter Placebo dient der Anpassung des Probanden an die ungewohnte Umgebung und den technischen Ablauf, sowie der Gewöhnung an die angeklebten Elektroden.

Auf die Anpassungsnächte folgen drei weitere Placebonächte, in denen das Schlafprofil des Probanden ohne Medikamenteneinfluß ermittelt wird. Die Meßwerte der darauffolgenden Therapienächte werden diesen Vergleichswerten gegenübergestellt.

Die Kurzzeitwirkung des Medikamentes wird mit Hilfe der Ableitungsergebnisse in den drei unmittelbar auf die Vergleichsnächte folgenden Nächten bestimmt.

Im Intervall bis zur nächsten Schlaflaborphase schläft der Proband zu Hause und beschreibt das subjektive Schlafempfinden in Erinnerungsprotokollen.

Kehrt der Proband nach etwa zehn Tagen zur Registrierung der Mittellangzeitwerte ins Schlaflabor zurück, so erfolgt entsprechend der ersten Adaptionenächte eine Wiederanpassungsnacht.

Bei einer Langzeitstudie wiederholt sich der oben beschriebene Ablauf mit einer Wiederaanpassungs-
nacht nach ableitungsfreier Zeit zu Hause.

In drei Placeboableitungsnächten, die sich der letzten Therapienacht unmittelbar anschließen, wird das Schlafverhalten nach Absetzen des Präparates getestet. Weitere Untersuchungen im Schlaflabor, 14 Tage nach Medikamentenentzug und nach einer vorausgegangenen Readaptationsnacht, ermitteln das Schlafmuster in der späten Absetzphase II.

Tab.III: Untersuchungsgang einer Langzeitstudie

	Anpassungs- nächte	Vergleichs- nächte	Medikamen- tennächte	Absetz- nächte
Kurzzeit- wirkung	1.-2. Pl Schlaflabor	3.-5. Pl Schlaflabor	6.-8. Med Schlaflabor 9.-15. Med zu Hause	
Mittellang- zeitwirkung	16. Med Schlaflabor		17.-19. Med Schlaflabor 20.-29. Med zu Hause	
Langzeit- wirkung	30. Med Schlaflabor		31.-33. Med Schlaflabor	
Absetz- phase I				34.-37. Pl Schlaflabor 38.-42. Pl zu Hause
Absetz- phase II	43. Pl Schlaflabor			44.-47. Pl Schlaflabor

Pl: Placebo
Med: Medikament

In Tabelle III sind die einzelnen Untersuchungsschritte im Ablauf einer Langzeitstudie zusammengefaßt.

klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Es werden Doppelblind-cross-over- und Doppelblind-parallel-Studien unterschieden. Die Untersuchungsschritte der beiden methodisch unterschiedlichen Untersuchungsabläufe sind unter dem Punkt Methode näher beschrieben.

Probanden

In den Tabellen IVa bis XVa ist die Gesamtzahl der untersuchten Probanden, eine Aufteilung nach männlichem und weiblichem Geschlecht, sowie die Altersspanne und das Durchschnittsalter der Untersuchungspersonen aufgeführt.

Dauer Die Gesamtdauer der einzelnen Studien ist in den Untersuchungen mit Polygraphie den Tabellen b, in den Untersuchungen ohne Polygraphie den Tabellen a zu entnehmen.

Auswahlkriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme an den Medikamentenstudien waren eine Verlängerung der Einschlafdauer, eine Verkürzung der Gesamtschlafzeit

und zu frühes morgendliches Erwachen.

Die geforderte Mindesteinschlafdauer schwankte zwischen 30 und 60 Minuten, die Mindestaufwachhäufigkeit zwischen 2 und 5 Mal und die maximale Gesamtschlafzeit zwischen 5 und 6,5 Stunden.

Ausschlußkriterien

Körperliche Untersuchungen und Laborwertkontrollen waren Hilfsmittel zum Ausschluß körperlicher Leiden als Ursache der Hyposomnie. Lag eine psychiatrische Erkrankung vor, so wurde der Patient von der Medikamentenstudie ausgeschlossen. Schlafmittel- und Alkoholmißbrauch waren weitere Ausschlußkriterien. In Studie IVA wurden die Probanden aussortiert, wenn ihre Schlafstörung in zwei vorgezogenen Ableitungsnächten auf Myoklonie oder Schlafapnoe zurückzuführen war.

Zusatzbedingungen

Folgende Zusatzbedingungen mußten in den polygraphischen Untersuchungen erfüllt werden:
keine Veränderung des normalen Tagesrhythmus,
kein Tagschlaf und keine Einnahme zusätzlicher
Medikamente.

statistische Auswertungsmethode

In den polygraphischen Untersuchungen wurden am häufigsten die Varianzanalyse, der t-Test und der Friedmann-Test angewandt, in den Untersuchungen ohne Polygraphie die Varianzanalyse, der X^2 -Test und der Duncan-Test. In sechs klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie wurden die Ergebnisse nur prozentual aufgeschlüsselt (IXI, XIVC, XIVD, XIVE, XIVF, XIVG).

Ergebnisse

klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Die polygraphischen Ergebnisse sind in den Tabellen IV, V, VII, XIII, XV c und d zusammengefaßt, unterteilt nach Kurzzeit-, Mittellangzeit- und Langzeitwirkung, sowie Absetzphase I und II.

Untersucht wurden die Schlafparameter Einschlafdauer (ED), Wachzeit nach dem Einschlafen (WZN), Gesamtwachzeit (GWZ), Aufwachhäufigkeit (AH), Gesamtschlafzeit (GSZ), REM-Latenz (REML) und die einzelnen Schlafstadien 1, 2, 3, 4, LS (3+4) und REM.

Mit Hilfe von Pfeilen wurden die Veränderungen der einzelnen Schlafparameter während der Thera-

pie und in der Absetzphase beschrieben.

Die Symbole neben den Pfeilen kennzeichnen den Signifikanzgrad der Ergebnisse.

Nähere Erläuterungen sind den Fußnoten der Tabellen zu entnehmen.

klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Die untersuchten Schlafparameter sind der Wirkungsgrad des Medikamentes (WG), die Einschlafdauer (ED), die Aufwachhäufigkeit (AH), die Gesamtschlafzeit (GSZ), die Schlafqualität (SQ), das Befinden am Morgen (BM), die Schlaftiefe (ST), die Wirkung im Vergleich mit anderen Hypnotika (VFM) und die Gesamtbeurteilung (GB).

Die Veränderungen der einzelnen Schlafparameter wurden wie in den polygraphischen Untersuchungen durch Pfeile beschrieben.

Die Signifikanzgrade der Ergebnisse sind durch nebenstehende Symbole gekennzeichnet.

Die Prozentangaben in den Studien IXI, XIVC, XIVD, XIVE, XIVF und XIVG geben wieder, wieviel Prozent der untersuchten Probanden eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des jeweiligen Schlafparameters beobachteten.

4. Ergebnisse

4.1. Flurazepam

4.1.1. Klinische Untersuchungen mit Polygraphie (Tab.IVa-e und Tab.Va-d)

In sieben polygraphischen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit von 30 mg Flurazepam gemessen, zwei weitere Studien untersuchten die Wirkung der 15 mg Dosis.

Allen Untersuchungen war die Doppelblind-cross-over-Methode gemeinsam.

Als Auswahlkriterien dienten mit einer Ausnahme subjektive Probandenaussagen (IVA/Tab.IVA b). Die Mindesteinschlafdauer wurde auf 45 Minuten festgelegt, die Gesamtschlafzeit sollte mindestens 6 bzw. 6,5 Stunden betragen. In Studie IVA/Tab.IVA b wurde das Auswahlverfahren präzisiert, indem in zwei vorgezogenen Ableitungsnächten die gemessene Gesamtschlafzeit nicht 6,5 Stunden überschreiten durfte.

Die Altersbreite der Probanden erstreckte sich von 19 bis 65 Jahren.

Sieben Studien untersuchten die Kurzzeitwirkung von Flurazepam während der ersten drei bzw. fünf Nächte, sechs Studien die Mittellangzeitwirkung bis zu 14 Therapienächten und drei Studien die Langzeitwirkung

bis zur 28. Nacht. Alle Studien prüften das Wirkungsverhalten nach Absetzen des Medikamentes während der ersten zwei bis fünf Nächte, drei Studien zusätzlich 8 bis 14 Nächte nach Flurazepamentzug.

In den Studien IVA, IVG und IVE wurde neben den objektiven Messungen das subjektive Schlafempfinden der Probanden anhand von morgentlichen Fragebögen registriert und ausgewertet.

Die Wertunterschiede zwischen Vergleichsnächten unter Placebo und Medikamentennächten waren für alle gemessenen Parameter eindeutig und erreichten bis auf wenige Ausnahmen statistische Signifikanz.

Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen und Aufwachhäufigkeit waren verkürzt, die Gesamtschlafzeit war verlängert.

Die Wirksamkeit des Medikamentes nahm von der ersten bis zur dritten Therapienacht zu. Die Einschlafdauer ging in Studie IVG a von der Vergleichsnacht zur ersten Medikamentennacht um 10 % von 29,9 Minuten auf 26,8 Minuten und zur zweiten Medikamentennacht um 65 % auf 10,5 Minuten zurück. Die Gesamtwachzeit verringerte sich entsprechend in Studie IVB um 30 % von 77,8 auf 53,5 Minuten und um 61 % auf 30,6 Minuten.

Die Ableitungsergebnisse der Therapienächte 12 bis 14 ließen eine weitere geringe Wirkungszunahme gegenüber den ersten drei Nächten unter Flurazepam erkennen

(IVB, IVC, IVE und IVF/Tab.IVc). In Studie IVD/Tab.IVc waren die Meßwerte nach Kurz- und Mittellangzeiteinnahme nahezu unverändert. Nur in Studie IVA/Tab.IVc kam es schon nach zweiwöchiger Therapie zu geringen Wirkungsverlusten.

Die Beurteilung der Langzeitwirkung stützt sich auf zwei Studien von Kales (IVB und IVC/Tab.IVd) und eine Studie von Dement (IVA/Tab.IVd). Nach 28 Therapienächten mit 30 mg Flurazepam stellte Kales in seinen beiden Langzeituntersuchungen Wirkungsverluste fest. In Studie IVC nahmen gegenüber den Mittellangzeitenächten 12 bis 14 die Einschlafdauer von 16,8 auf 24,7 Minuten, die Wachzeit nach dem Einschlafen von 12,5 auf 13,8 Minuten und die Aufwachhäufigkeit von 10,3 auf 12,2 Mal zu. Im Gegensatz zu allen übrigen Untersuchungen, in denen nach 14 Medikamentennächten eine weitere Wirkungssteigerung gemessen wurde, stellte Dement schon nach zwei Therapiewochen einen geringen Wirkungsabfall fest. Bis zur 28. Nacht nahm diese Tendenz weiter zu (IVA).

Die Ergebnisse aller drei Langzeitstudien wiesen einen eindeutigen Wirkungsverlust von 30 mg Flurazepam nach vierwöchiger Therapie nach. Obwohl die Meßwerte der Schlafparameter weiterhin deutlich gegenüber den Vergleichsnächten verbessert waren, wurde eine Toleranzentwicklung nachgewiesen.

Nach Absetzen des Medikamentes blieb der therapeutische Effekt für mindestens zwei bis drei Nächte in abgeschwächter Form erhalten. Bis auf drei Ausnahmen zeigten alle Meßwerte, daß Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen und Aufwachhäufigkeit gegenüber den Vergleichsnächten in der frühen Absetzphase verkürzt, die Gesamtschlafzeit verlängert waren.

Kales wies in Studie IVB nach, daß die therapeutische Wirkung von der ersten bis zur dritten Absetznacht abnahm. Die Einschlafdauer verlängerte sich von 21,5 über 21,8 auf 40,2 Minuten, die Wachzeit nach dem Einschlafen entsprechend von 16,7 über 19,7 auf 40 Minuten.

Messungen 6 bis 15 Tage nach Absetzen des Medikamentes zeigten zum Teil Fortbestand der Flurazepamwirkung (IVA und IVG/Tab.IVe), zum Teil lagen die Werte unter Vergleichsnachtniveau.

Vier der sieben polygraphischen Untersuchungen (IVB, IVC, IVD und IVG/Tab.IVc) ermittelten den Einfluß von 30 mg Flurazepam auf die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien auf den Gesamtschlaf. Die Ergebnisse sind eindeutig und lassen nur geringe Abweichungen zwischen den einzelnen Studien erkennen.

Der prozentuale Anteil von Stadium 1 wurde deutlich gesenkt. Bei einem Ausgangswert von durchschnittlich etwa 5 % wurden nach 14 Therapienächten nur noch etwa 2,5 % gemessen.

Ebenso deutlich war die Reduzierung des Schlafstadiums 3. In den Studien IVB und IVC/Tab.IVc gingen die Prozentwerte von 8,5 % und 9,8 % während der Vergleichsnächte auf 4 % und 4,8 % nach 14 Therapienächten zurück.

Alle vier Studien wiesen nach, daß Stadium 4 nach 14tägiger Flurazepamgabe nur noch einen minimalen Anteil an der Gesamtschlafzeit ausmachte. Der Prozentsatz in Studie IVB/Tab.IVc ging von 4,2 % auf 0,2 %, in Studie IVC/Tab.IVc von 6,6 % auf 0,4 % und in Studie IVD/Tab.IVc von 7,3 % auf 0,2 % zurück.

Das Schlafstadium 2 wurde auf Kosten der drei übrigen Stadien verlängert. Die prozentuale Zunahme schwankte zwischen 12 % (IVD/Tab.IVc) und 17 % (IVC/Tab.IVc). Aus den aufgeführten Zahlen wird ersichtlich, daß es unter Mittellangzeitgabe von 30 mg Flurazepam zu einer gravierenden Unterdrückung des Tiefschlafes, Stadium 3 plus 4, zugunsten einer Verlängerung von Stadium 2 kam.

In sechs der sieben Studien wurde der Einfluß von 30 mg Flurazepam auf den REM-Schlaf untersucht. Mit Ausnahme von Studie IVD/Tab.IVc wurde eine Abnahme des prozentualen REM-Anteils am Gesamtschlaf beobachtet. Während der Vergleichsnächte unter Placebo betrug der REM-Schlaf etwa 25 %. Bis zur fünften Therapienacht nahm er um 1 bis 3 %, bis zur 14. Nacht um 5 bis 7 % ab. Lediglich in Studie IVD/Tab.IVc kam es bei einem

Ausgangswert von 18,2 % zu einer geringen Steigerung der Prozentzahl um weniger als 1 %.

Die absolute REM-Schlafzeit nahm in allen Studien entsprechend der verlängerten Gesamtschlafdauer zu.

Ein REM-Rebound, das heißt eine Zunahme des REM-Schlafes nach Flurazepamentzug, wurde nicht beobachtet.

In der Absetzphase lagen die Werte gering, in den Studien IVA/Tab.IVe und IVB/Tab.IVe um 5 % und 3,5 % sogar deutlich unter Vergleichsnachtniveau. Nur in Studie IVD/Tab.IVe wurden geringgradig höhere Werte als unter Placebobedingungen gemessen.

Die anhand morgendlicher Fragebögen ermittelten subjektiven Schlafbeurteilungen stimmten mit den objektiven polygraphischen Untersuchungsergebnissen überein. Die Einschlafdauer war verkürzt, die Gesamtschlafzeit verlängert, die Schlaftiefe und die Schlafqualität verbessert.

Zwei polygraphische Studien (VA und VB/Tab.Va) untersuchten die Wirksamkeit von 15 mg Flurazepam an jeweils vier subjektiv schlafgestörten Probanden. Die Untersuchungen erstreckten sich über sieben bzw. drei Therapienächte, so daß nur eine Aussage über die Kurzzeitwirkung möglich war.

Die Wirkung nach Absetzen des Medikamentes wurde nur in Studie VA/Tab.Vd für die ersten drei Nächte geprüft.

Die Wertunterschiede zwischen Vergleichs- und Medikamentennächten waren eindeutig, größtenteils statistisch signifikant.

Ebenso wie 30 mg reduzierten 15 mg Flurazepam die Einschlafdauer, die Wachzeit nach dem Einschlafen und die Aufwachhäufigkeit deutlich. Die Gesamtschlafzeit war verlängert. Auch in der frühen Absetzphase entsprachen die Ergebnisse denen unter 30 mg.

Klinische Untersuchungen mit Polygranhle

<u>Äutor</u>	<u>Dosis</u>	<u>Methode</u>	<u>Anpass.N.</u>	<u>Vergl.N.</u>	<u>Untersuchungsgang</u>	<u>Absetz.N.</u>	<u>Prob.: Geschl.</u>	<u>Alter</u>
A Dement, W.C. et al. 1975 (20)	30mg	doppel- blind crossover	1-2 SL-Pl 16 SL-Med	3-5 SL-Pl	6- 8 SL 9-15 - 17-19 SL 20-29 - 31-33 SL	34-37 SL-Pl 38-43 --Pl 44-47 SL-Pl	7	1m/6w 41-53 J.
B Kales, A. et al. 1976 (51)	30mg	doppel- blind crossover	30 SL-Med 1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5- 7 SL 8-15 - 16-18 SL 19-29 - 30-32 SL	33-35 SL-Pl	a) 23 b) 11 c) 5	-
C Kales, A. et al. 1975 (54)	30mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5- 7 SL 8-15 - 16-18 SL 19-29 - 30-32 SL	33-35 SL-Pl 36-44 --Pl 45-47 SL-Pl	4	- 21-53 J.
D Kales, A. et al. 1970 (48)	30mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5- 7 SL 8-15 - 16-18 SL	19-22 SL-Pl	3	-
E Dement, W.C. et al. 1973 (21)	30mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-11 SL	12-14 SL-Pl	10	10m 19-65 J. ø 44 J.
F Kales, A. et al. 1977 (49)	30mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5- 7 SL 8-15 - 16-18 SL	19-22 SL-Pl	4	- 20-60 J. ø 32 J.
G Kales, J. et al. 1971 (62)	30mg	doppel- blind crossover	Gruppen a b c	1-4 5-9	10-14 15-17 Pl Med Pl		12	12m 21-52 J. ø 31 J.

SI: Schlaflabor Med: Medikament
 -: zu Hause Pl: Placebo
 m: männlich
 w: weiblich

Tab. IVb: F L U R A Z E P A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie			
Dauer	Awahlkriterien	Ausschlußkriterien	Zusatzbedingungen
A 47 N.	subj.: ED verlängert GSZ verkürzt obj.: (2 Abl.N.) GSZ < 6,5 Std.	Schlaf Apnoe Myoklonus andere nicht idio- pathische Schlaf- störungsgründe	- Varianzanalyse
P a) 9N. b) 22N. c) 46N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.	psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. t-Test (verb. Stichproben) keine zusätzlichen Medikamente
C 47 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. t-Test (verb. Stichproben) Friedmann-Test
D 22 N.	subj.: ED > 1 Std. GSZ verkürzt	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. t-Test (unverb. Stich- proben) keine zusätzlichen Medikamente
E 14 N.	subj.: ED verlängert GSZ verkürzt	-	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. Varianzanalyse keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol
F 22 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tag. schlaf norm. Tagesrhyth. Friedmann-Test keine zusätzlichen Medikamente
G 17 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine Angaben keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol

N.: Nächte

ED: Ei. chlefdauer
GSZ: Gesamtschlefdauer

Klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Tab. IVc: F L U R A Z E P A M

Kurzzeitwirkung

Mittellangzeitwirkung

N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	IS	REM	REML	N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	IS	REM	REML
A	1-3	↑	-	-	↑↑o	-	-	-	-	↑↑o	↑	-	12-14	↑	↑	-	-	↑↑o	-	-	-	-	↑↑o	↑	-
B	1-3	↑↑-	↑↑-	↑↑-	-	↑↑-	↑	↑	-	↑↑o	-	↑↑o	12-14	↑↑-	↑↑-	↑↑-	↑	-	↑↑-	↑↑o	↑↑-	↑	-	↑↑-	-
C	1-3	↑	↑↑o	↑↑-	↑↑o	-	↑↑-	↑↑-	↑	-	↑↑o	↑↑o	12-14	↑↑o	↑↑:	↑↑-	↑	-	↑↑-	↑↑-	↑	↑	-	↑↑-	↑↑o
D	1-3	↑↑o	↑↑	-	↑↑	↑	↑	↑	-	↑	↑	↑	13-14	↑↑	↑↑	-	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	-	↑↑o
E	1-3	↑↑o	↑	-	-	↑↑-	-	-	-	↑↑-	↑	-	5-	8	↑↑o	↑	-	-	↑↑-	-	-	-	↑↑-	↑	-
F	1-3	↑↑o	↑↑o	↑↑-	-	-	-	-	-	-	-	-	12-14	↑↑-	↑↑-	↑↑o	↑↑-	-	-	-	-	-	-	-	-

G a)

1-5 ↑↑- ↑↑- ↑↑= - ↑ ↑ ↑ - ↑ ↑

b)

1-5 ↑ ↑ ↑↑x - ↑ ↑ ↑ - ↑ ↑

N.: Nächte

ED: Einschlafdauer

WZN: Wachzeit nach

dem Einschlafen

GWZ: Gesamtwachzeit

AH: Aufwachhäufigkeit

GSZ: Gesamtschlafzeit

I: Stadium I

II: Stadium II

III: Stadium III

IV: Stadium IV

IS: Stadium III + IV

REML: Dauer bis zur

1. REM - Phase

o p < 0,05

: p < 0,1

- p < 0,01

= p < 0,02

x p < 0,03

↓: leichte Verkürzung

↑↑: deutliche Verkürzung

↑: leichte Verlängerung

↑↑: deutliche Verlängerung

± O: keine Veränderung

[illegible]

Tab.Va: F I U R A Z E P A Mklinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Author</u>	<u>Dosis</u>	<u>Methode</u>	<u>Anpass.N.</u>	<u>Vergl.N.</u>	<u>Medika.N.</u>	<u>Absetz.N.</u>	<u>Prob.: Geschl. Alter</u>
A Dement, W.C. et al. 1973 (21)	15mg	doppel-blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SI-Pl	5-11 SL	12-14 SL-Pl	4 4m 19-65 J.
B Kales, A. et al. 1973 (57)	15mg	doppel-blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SI-Pl	5- 7 SL	-	4 - -
C Frost, J.D. et al. 1979 (33)	15mg	doppel-blind crossover	1-2 SL-Pl	3-5 SL-Pl	6-12 SL	13-15 SL-Pl	6 6w 67-82 J.
<u>F I U R A Z E P A M / T R I A Z O L A M</u>							
D Vofel, G.W. et al. 1976 (108)	F 30mg T 05mg	doppel-blind crossover	-	1-2 SL-Pl 9-14 keine Medikamente 15-16 SL-Pl	3- 6 SL-F 17-20 SL-T	7-8 SL-Pl 21-22 SL-Pl	12 5m/7w 29-63 J. Ø 47 J.
SI: Schlaflabor Pl: Placebo	F: Flurazepam T: Triazolam	m:männlich w:weiblich					

Tab.Vb: F L U R A Z E P A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Dauer</u>	<u>Auswahlkriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>	<u>Zusatzbedingungen</u>	<u>stat. Auswertungsmethode</u>
A 14 N.	subj.: ED verlängert GSZ verkürzt	-	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol	Varianzanalyse
B 7 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Hypnotika während der letzten 3 Mon.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol	keine Angaben
C 15 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6 Std. obj.: (3 Ablt.N.) ED > 45 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. zusätzliche inter- ferrierende Medika- mente während der letzten 2 Wochen	-	t-Test (verb. Stichproben)
D 22 N.	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 5 x WZN > 30 Min obj.: (2 Ablt.N.) ED > 15 Min. GSZ < 6 Std. AH > 5 x WZN > 30 Min.	-	-	Wilcoxon (verb. Stichproben) Vorzeichentest
				ED: Einschlafdauer GSZ: Gesamtschlafzeit AH: Aufwachhäufigkeit WZN: Wachzeit nach dem Einschlafen N.: Nächte

F L U R A Z E P A M / T R I A Z O L A M

KurzzeitwirkungMittellangzeitwirkung

N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	IS	REM	REML	N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	IS	REM	REML
A 1-3	↑↑o	↑↑o	↑↑-	-	↑-	-	-	-	-	↑↑-	↑-	-	12-14	↑↑o	↑↑-	-	-	↑-	-	-	-	-	↑↑	↑-	-
B 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
C 1-7	↑↑o	-	↑↑o	↑	↑o	↑	↑o	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

F L U R A Z E P A M / T R I A Z O L A M

D F)

1-4

T)

1-4

Keine signifikanten Unterschiede im Vergleich von 30 mg Flurazepam (F) und 0,5 mg Triazolam (T), mit Ausnahme von Stadium IV, das unter Triazolam signifikant kürzer ist als unter Flurazepam.

N.: Nächte

ED: Einschlafdauer

WZN: Wachzeit nach

dem Einschlafen

GWZ: Gesamtwachzeit

AH: Aufwachhäufigkeit

GSZ: Gesamtschlafzeit

I: Stadium I

II: Stadium II

III: Stadium III

IV: Stadium IV

IS: Stadium III + IV

REML: Dauer bis zur

1. REM - Phase

o p < 0,05

: p < 0,1

- p < 0,01

↑: leichte Verkürzung
 ↓↑: deutliche Verkürzung
 ↑↑: leichte Verlängerung
 ↑↑: deutliche Verlängerung
 +0: keine Veränderung

Tab. Vd: FLURAZEPAM klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Absetzphase I

N. ED WZN GWZ AH GSZ I II III IV LS REM REML

A 1-4 ↑ ↑↓ ↓o - - - - - - - -

B 1-3 ↑↓o ↑↓- - - ↑- - - - ↑↓- ↓- -

C 1-3 ↑↓ - ↓ ↑ ↑ ↑ ↑↓ ↑↓ ↑↓ ↑ -

FLURAZEPAM / TRIAZOLAM

D F) 1-2 ↑ ↑↓ ↓ ↓↓ ↑o ↑↓o ↑ ↓ ↓↓: ↑ ↑ ↑

T) 1-2 ↑↑o ↑ ↑ ↓ ↑ ↓ ↓: ↓ ↓ ↓ ↓↓- ↓↓-

Nach dem Absetzen von Flurazepam und Triazolam ergaben sich folgende Unterschiede: Die Nachwirkungen von Flurazepam waren für die Schlafparameter Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen, Aufwachhäufigkeit und Gesamtschlafzeit eindeutig höher als unter Triazolam. Der REM - Anteil wurde unter Flurazepam signifikant stärker unterdrückt.

4.1.2. Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie (Tab.VIa-b)

Fünf klinische Flurazepam-Studien ohne Polygraphie ergänzen die polygraphischen Untersuchungsergebnisse. Die Untersuchungen VIA, VIB, VIC und VID/Tab.VIa glichen sich in ihrem Aufbau, der Doppelblind-cross-over-Methode und der Dosierung von sowohl 15 als auch 30 mg Flurazepam.

Da in den vier Studien jeweils beide klinisch relevanten Dosierungen an denselben Probanden auf ihre Wirksamkeit geprüft wurden, war eine Aussage über die Effektivität von Flurazepam in Abhängigkeit von der Dosis möglich.

Wang erhöhte in seiner Studie (VIA/Tab.VIa) die Validität, indem er Einschlafdauer und Gesamtschlafzeit nicht nur anhand der subjektiven Aussagen der Probanden ermittelte, sondern zusätzlich die Beurteilung einer besonders ausgebildeten Beobachtungsperson hinzuzog.

Leibowitz prüfte in Studie VIE/Tab.VIa im Gegensatz zu den übrigen Untersuchungen die Langzeitwirkung von 30 mg Flurazepam über 12 Wochen, das Wirkungsverhalten nach Absetzen des Medikamentes während einer Woche unter Placebo und eine mögliche Toleranzentwicklung in einer weiteren Flurazepam-Woche nach der siebentägigen Placeboabsetzphase.

Das Alter der Probanden schwankte zwischen 22 und 69 Jahren. Das Verhältnis der Geschlechter war stark auf die männliche Seite verschoben. Das läßt sich darauf zurückführen, daß schwangere und in einigen Studien (VIB und VIE/Tab.VIb) gebärfähige Frauen von der Untersuchung ausgeschlossen wurden. In vier Studien genügten subjektive Ein- bzw. Durchschlafstörungen ohne genauere Angaben über Einschlafdauer und Gesamtschlafzeit als Auswahlkriterien.

Die Tabelle VIb vermittelt im Überblick die jeweiligen Ausschlußkriterien.

Mit einer Ausnahme (VID,a/Tab.VIb) waren sowohl 15 mg als auch 30 mg Flurazepam in den Cross-over-Studien, die die Kurzzeitwirkung bis zu sieben Nächten untersuchten, in allen erfragten Parametern wirksamer als Placebo.

Während die statistische Signifikanz für die Untersuchungsergebnisse von 15 mg zwischen den einzelnen Parametern und Studien stark variierte, war sie für die 30 mg Dosis eindeutig. Wirkungsgrad, Gesamtschlafzeit und Schlaftiefe waren in allen vier Studien unter 30 mg Flurazepam statistisch signifikant besser als unter Placebo. Die Einschlafdauer und Aufwachhäufigkeit waren dagegen nur tendenziös gebessert.

Eine Dosisabhängigkeit des Wirkungsvermögens von Flurazepam wurde in den Studien VIA und VID/Tab.VIb

deutlich. Die 30 mg Dosis war der 15 mg Dosis in allen bestimmten Parametern überlegen, ausgenommen Studie VIB/Tab.VIb. Die gemessenen Unterschiede waren jedoch größtenteils sehr gering und erreichten nur in Studie VID/Tab.VIb, in der 15 mg Flurazepam dem Placebo ausnahmslos überlegen waren, statistische Signifikanz.

Die Langzeitstudie von Leibowitz (VIE/Tab.VIb) über 12 Wochen ließ keinen Wirkungsverlust von 30 mg Flurazepam erkennen. Nach Absetzen des Medikamentes kam es in einer Entzugswoche unter Placebo zu einer Verschlechterung aller erfragten Schlafparameter gegenüber der Therapiephase. Die Unterschiede waren ausnahmslos statistisch signifikant. Eine erneute einwöchige Flurazepameinnahme zeigte einen Wiederanstieg der Parameter auf das Niveau der ersten 12 Therapie-wochen. Eine Toleranzentwicklung wurde nicht beobachtet.

Es ist schwer, eine gültige Aussage über die Inzidenz und das Spektrum der Nebenwirkungen von Flurazepam zu machen. Nur in drei (VIE, VID und VIA) von 13 polygraphischen und klinischen Studien wurde nach Nebenwirkungen gefragt. Außerdem handelte es sich bei zwei dieser drei Studien um Kurzzeituntersuchungen über zwei (VIA) bzw. fünf (VID) Therapienächte.

Mit zunehmender Untersuchungsdauer nahmen Auftretishäufigkeit und Variationsbreite der Nebenwirkungen

zu. Eine Angabe über dosisabhängige Veränderungen des Bildes war nicht möglich. In der zwei Nächte dauernden Studie VIA war kein Unterschied zwischen Placebo und Flurazepam festzustellen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, trockener Mund, schlechter Geschmack, Übelkeit, Erbrechen, Koordinationsstörungen, Schwindel und Lichtempfindlichkeit. Seltener kamen Erinnerungsstörungen, Alpträume und Diarrhoe vor. In vier Fällen der Langzeitstudie VIE klagten die Patienten über verminderte Libido. Der Grad dieser Nebenwirkungen war meist niedrig, und nur zwei Probanden der Langzeitstudie beendeten wegen übermäßiger Beeinträchtigung frühzeitig die Untersuchung. Ein Hang-over Effekt, das heißt Schläfrigkeit und Abgeschlagenheit am Morgen, wurde in allen Studien beobachtet. Dieses Phänomen ist auf die lange Halbwertszeit von Flurazepam bzw. seiner Metaboliten zurückzuführen.

Verschiedene Tests untersuchten bei schlafgestörten Probanden Stimmung, psychomotorische Fähigkeiten, sowie kognitive und motorische Leistungen am Morgen, nach vorabendlicher Flurazepameinnahme.

Das psychomotorische Verhalten zeigte bei Hindmarch (45), Salkind et al. (97) und Church et al. (18) während ihrer vier, sieben und zehn Nächte dauernden Studien keine Veränderung.

Auch Stimmung und Kurzzeitgedächtnis waren nicht verändert (18).

Bei Kopfrechentests wurde ein Leistungsabfall unter Flurazepam nachgewiesen (45). Das Reaktionsvermögen war in den Untersuchungen von Church et al. (18), Sal-kind et al. (97) und Bond (10) verschlechtert. Ebenso war das kognitive Leistungsvermögen, bestimmt durch den Digital Symbol Substitutionstest, vermindert (18).

In einer zehntätigen Studie (18) wiesen drei Pro-banden, die besonders gravierende Verbesserungen der Parameter Schlaftiefe, Erholbarkeit des Schlafes, Schlafqualität, Einschlafdauer und Gesamtschlafzeit angaben, den höchsten Grad des Hang-over-Effektes und den stärksten kognitiven und motorischen Leistungsab-fall auf. Über ähnliche Ergebnisse berichteten andere Autoren (91, 95, 97). Demnach besteht ein direkter Zu-sammenhang zwischen maximaler Wirksamkeit von Fluraze-pam einerseits und Hang-over-Effekt sowie kognitiver und motorischer Leistungsbeeinträchtigung anderer-seits.

Tab. Via: F L U R A Z E I A M

klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang			Prob.: Geschlecht	Alter	Dauer
Wang, R. I. H. et al. 1973 (111)	a) 15 mg	doppel-blind cross-over	1	2		20	20m	2 N.
	b) 30 mg		F	Pl			-	
			Pl	F				
Sunshine, A. 1975 (104)	a) 15 mg	doppel-blind cross-over	1	2		25	15m/10w	2 N.
	b) 30 mg		F	Pl			22-69 J. Ø 43 J.	
			Pl	F				
Salkind, M. R. et al. 1975 (97)	a) 15 mg	doppel-blind cross-over	1-7	8-14		30	10m/20w	14 N.
	b) 30 mg		F	Pl			-	
			Pl	F				
Wang, R. I. H. et al. 1976 (112)	a) 15 mg	doppel-blind cross-over	1-5	6-10		15	15m	10 N.
	b) 30mg		F	Pl			-	
			Pl	F				
Leibowitz, F. et al. 1978 (70)	30 mg	doppel-blind parallel	1.-12. Woche	F		18	18m	14 Wo.
			13. Woche	Pl bzw F			22-54 J. Ø 36 J.	
			14. Woche	F bzw Pl				

F: Flurazepam
: Placebo

N.: Nächte
Wo.: Wochen

m: männlich
w: weiblich

klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Auswahlkriterien		Ausschlusskriterien	stat. Auswertungs- methode	Ergebnis						
				WG	ED	AH	GSZ	SQ	BM	ST
A	ED verlängert GSZ verkürzt	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Nykturie Schmerzen	Varianzanalyse Duncan's Test	a) ↑ b) ↑↑*	↓ ↓	+0 ↓	↑ ↑↑*	- -	- -	↑ ↑↑*
B	ED > 45 Min. GSZ < 5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika	Friedman-Test	a) ↑↑+ b) ↑↑+	↓ ↓	↓ ↓↑	↑↑+ ↑↑+	- -	- -	↑ ↑↑+
C	ED verlängert GSZ verkürzt	körperl. Erkrank. Hypnotika während der letzten 3 Mon.	Friedman-Test Varianzanalyse	a) ↑↑- b) ↑↑-	↓↓- ↓↓-	- -	- ↑↑-	↑↑- ↑↑-	- -	- -
D	ED verlängert GSZ verkürzt	-	Varianzanalyse Duncan's Test	a) ↓ b) ↑↑*	↑ ↓	↑ ↓	↓ ↑↑*	- -	- -	↓ ↑↑*
E	ED verlängert GSZ verkürzt	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen interfer. Medika. Medikamentenabusus Alkoholabusus Epilepsie Allergie gegen Benzo.	x ² -Test Varianzanalyse	↑ ↓↓	↓ ↓	↓ ↓	↑ ↑	- -	↑ ↑	↑ ↑

ED: Einschlafdauer
 GSZ: Gesamtschlafzeit
 WG: Wirkungssgrad
 AH: Aufwachsaufikeit
 SQ: Schlafqualität
 BM: Befinden am Morgen
 ST: Schlaftiefe

↑: leichte Erhöhung
 ↑↑: deutliche Erhöhung
 ↓: leichte Verringerung
 ↓↓: deutliche Verringerung
 +0: keine Veränderung
 - p < 0,01
 * p < 0,001
 * p < 0,025
 * p nicht angegeben

4.2. Triazolam

4.2.1. Klinische Untersuchungen mit Polygraphie

(Tab.VIIa-d)

Sechs polygraphische Studien untersuchten die Wirksamkeit von 0,5 mg Triazolam. In Studie VIIB/Tab.VIIa wurden zusätzlich 0,25 mg und 1 mg getestet.

Die Doppelblind-cross-over-Methode lag allen beschriebenen Untersuchungen zugrunde.

Auswahlkriterien waren ausnahmslos subjektive Probandenaussagen. Als Minimum für die Einschlafdauer wurden 30 bis 45 Minuten festgelegt. Die Gesamtschlafzeit durfte nicht mehr als 5 bzw. 6,5 Stunden betragen. Die minimale Aufwachhäufigkeit schwankte zwischen drei und fünf Mal.

Vier bis sieben Probanden wurden in den einzelnen Studien getestet. Die jüngste Untersuchungsperson war 20 Jahre, die älteste 60 Jahre alt.

Die Kurzzeitwirkung von ein bis drei Nächten, in Studie VIIB/Tab.VIIc sieben Nächten, wurde in sechs Untersuchungen, die Mittellangzeitwirkung über 12 bis 14 Therapienächte in drei, die Langzeitwirkung bis zur 21. Medikamentennacht in einer Studie untersucht. Das Schlafverhalten nach Absetzen des Medikamentes während der ersten drei Entzugsnächte ermittelten alle sechs Studien. Untersuchungen in der Absetzphase II,

12 bis 14 Nächte nach Medikamentenentzug, wurden in keiner der aufgeführten Studien durchgeführt.

Neben den objektiven Ableitungsergebnissen wurden in den Studien VIIA, VIIB und VIIF zusätzlich die subjektiven Schlafparameter der Probanden ermittelt.

Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen und Aufwachhäufigkeit waren während der ersten drei bzw. sieben Therapienächte in allen Studien verkürzt. Die Werte erreichten größtenteils statistische Signifikanz.

Die Reduzierung der Einschlafdauer betrug 42 % (VIID/Tab.VIIc), 49 % (VIIE/Tab.VIIc) und 42 % (VIIF/Tab.VIIc) gegenüber den Vergleichsnächten. Die Wachzeit nach dem Einschlafen war um 51 % (VIID/Tab.VIIc) und 68 % (VIIE/Tab.VIIc) verringert, die Aufwachhäufigkeit um 29 % (VIID/Tab.VIIc), 62 % (VIIE/Tab.VIIc) und 50 % (VIIF/Tab.VIIc) herabgesetzt. Alle Zahlenbeispiele sind statistisch signifikant. Die Gesamtschlafzeit dagegen war gegenüber den Vergleichsnächten nur um 7 % (VIIB/Tab.VIIc) und 2 % (VIIF/Tab.VIIc) verlängert.

Drei Studien (VIIC, VIID und VIIE/Tab.VIIc) untersuchten die Mittellangzeitwirkung von 0,5 mg Triazolam, Studie VIIF/Tab.VIIc die Langzeitwirkung. Die Ergebnisse waren uneinheitlich.

Mit Ausnahme der Einschlafdauer in Studie VIIE/Tab.VIIc, sowie der Gesamtschlafzeit und Aufwachhäufig-

keit in Studie VIIF/Tab.VIIc zeigten alle übrigen Ein- und Durchschlafparameter Wirkungsverluste gegenüber den initialen Medikamentennächten.

In den beiden Kales-Studien stieg die Einschlafdauer von 36 (VIIC/Tab.VIIc) und 35,5 (VIID/Tab.VIIc) Minuten während der ersten drei Therapienächte um 22 % auf 44 Minuten, bzw. um 41 % auf 49 Minuten nach 14 Nächten an. Die Wachzeit nahm entsprechend von 16 (VIIC/Tab.VIIc) und 16,2 Minuten (VIID/Tab.VIIc) um 88 % auf 30 Minuten, bzw. um 80 % auf 29,2 Minuten zu.

Im Gegensatz dazu standen die Ergebnisse der prozentualen Stadieneinteilung des Gesamtschlafes. Während die Wirkung in den Studien VIID und VIIF/Tab.VIIc nach 2 und 3 Therapiewochen gegenüber den ersten drei Nächten zunahm, war sie in Studie VIIE/Tab.VIIc nach 14 Nächten verringert.

Die Resultate der einzelnen Untersuchungen zu Mittel- und Langzeitwirkung von 0,5 mg Triazolam sind sowohl in sich als auch im Vergleich untereinander uneinheitlich, teilweise sogar widersprüchlich. Obwohl die Tendenz eines Wirkungsverlustes nach 14 Therapienächten überwog, ist eine eindeutige Aussage nicht möglich.

In den gemessenen Ableitungswerten nach Triazolam-entzug spiegelt sich kein ausgeglichenes Bild wider. In den Studien VIIA und VIIF/Tab.VIIId lagen die Werte in der dreitägigen Absetzphase leicht über Vergleichsnachtniveau. Der hypnotische Effekt hielt in abge-

schwächer Form an. Roth (VIIE/Tab.VIID) wies eine Zunahme der Gesamtwachzeit nach, während die übrigen Schlafparameter weiter verbessert blieben. In den Untersuchungen VIIB, VIIC und VIID/Tab.VIID dagegen fielen die Meßwerte weit unter die Placebovergleichswerte. So nahm in Studie VIIC/Tab.VIID die Einschlafdauer von 49 Minuten während der Vergleichsnächte um 94 % auf 95 Minuten in den ersten drei Absetznächten zu. Die Wachzeit nach dem Einschlafen stieg um 16 % von 39 auf 46 Minuten. Der Schlaf war gegenüber der Zeit vor Beginn der Triazolamtherapie eindeutig verschlechtert.

Der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf wurde unter 0,5 mg Triazolam folgendermaßen beeinflusst.

Obwohl die Ausgangswerte für Stadium 1 in den verschiedenen Studien sehr unterschiedlich waren, 10 % in Studie VIIIA/Tab.VIIc und 3,5 % in Studie VIID/Tab.VIIc, kam es ausnahmslos zu einer Reduzierung des Anteils von Stadium 1 in einer Größenordnung von 26 % (VIIE/Tab.VIIc) bis 48 % (VIID/Tab.VIIc).

Die Ergebnisse, die das Verhalten des Tiefschlafs, Stadium 3 plus 4, beschrieben, differierten. Während der Tiefschlaf in drei Studien (VIIA, VIIE und VIIF/Tab.VIIc) um durchschnittlich etwa 10 % verlängert war, wurde er in Studie VIID/Tab.VIIc deutlich von 8,6 % auf 2,9 %, in Studie VIIB/Tab.VIIc geringfügig

verkürzt.

Der prozentuale Anteil von Stadium 2 nahm in allen Studien zu. Die Steigerung schwankte zwischen 26 % (VIIE/Tab.VIIc) und 48 % (VIID/Tab.VIIc).

Der REM-Schlaf wurde unter Triazolam unterschiedlich stark reduziert. Die Durchschnittswerte während der Placebovergleichsnächte lagen bei etwa 22 %. Am deutlichsten war die REM-Unterdrückung in Studie VIID/Tab.VIIc, von 26,8 % auf 21,9 %. Im Mittel betrug die Reduzierung 14 % vom Ausgangswert.

Ein REM-Rebound wurde in der Triazolamabsetzphase nicht beobachtet. Die gemessenen Werte hatten sich wieder auf Vergleichsnachtniveau eingependelt.

In der Kurzzeitstudie VIIb wurde die Wirkung von 0,25 mg und 1 mg Triazolam an jeweils drei, von 0,5 mg an sechs Probanden untersucht.

Alle gemessenen Schlafparameter waren unter allen drei Dosierungen gegenüber den Vergleichsnächten verbessert. Statistische Signifikanz erreichten jedoch nur die Ergebnisse unter 0,5 mg mit der höheren Anzahl an Untersuchungspersonen. Unabhängig von der Dosis verschlechterte sich der Schlaf gegenüber den Vergleichsnächten nach Medikamentenentzug.

Da es sich nicht um eine Cross-over-Studie mit den drei Dosierungen an denselben Probanden handelte, konnte keine direkte Dosis-Wirkungsabhängigkeit beschrieben werden.

Die subjektiven Angaben über das Schlafempfinden stimmten mit den objektiv gemessenen überein. Einschlafdauer und Aufwachhäufigkeit waren verkürzt, die Gesamtschlafzeit verlängert und die Schlaftiefe gesteigert. In Studie VIID stellten die Probanden einen Wirkungsverlust nach 14 Nächten fest. In Studie VIIF dagegen bestand nach subjektiven Aussagen die Wirkung auch nach 21 Nächten ungeschwächt weiter.

In Studie VIID wurde nach Absetzen eine Schlafverschlechterung gegenüber der Zeit vor Therapiebeginn mit Triazolam angegeben. In Studie VIIF dagegen war das Durchschlafverhalten gegenüber den Vergleichsnächten unverändert.

Die Probanden beurteilten 0,25 mg Triazolam als unwirksam. In Dosierungen von 0,5 und 1 mg hingegen wurde Triazolam als gut wirksames Ein- und Durchschlafmittel beschrieben. Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu den objektiv ermittelten Werten.

Tab.VIIa: T R I A Z O L A M

klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang			Prob.: Geschl.	Alter
			Anpass.N.	Vergl.N.	Medika.N.		
A Roth, T. et al. 1974 (93)	0,5mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-7 SL	4	-
B Vogel, G. et al. 1975 (109)	a) 0,25mg b) 0,5mg c) 1mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-11 SL	9	6m/3w 29-54 J.
C Kaes, A. et al. 1977 (49)	0,5mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-7 SL 8-15 - 16-18 SL	4	- 20-60 J. ø 32 J.
D Kaes, A. et al. 1976 (55)	0,5mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-7 SL 8-15 - 16-18 SL	7	-
E Roth, T. et al. 1976 (92)	0,5mg	doppel- blind crossover	1-2 SL-Pl	3-4 SL-Pl	5-7 SL 8-15 - 16-18 SL	8	8m 35-55 J.
F Pegram, V. et al. 1980 (85)	0,5mg	doppel- blind crossover	1 SL-Pl	2-4 SL-Pl	5-7 SL 8-22 - 23-25 SL	6	1m/5w 41-58 J. ø 49 J.

SL: Schlaflabor
-: zu Hause
Pl: Placebo
m: männlich
w: weiblich

Tab. VIIb:		T R I A Z O L A M			klinische Untersuchungen mit Polygraphie		
Dauer		Auswahlkriterien		Ausschlusskriterien	Zusatzbedingungen	stat. Auswertungsmethoden	
A	9 N.	subj.: ED > 30 Min. AH > 3 x		-	-	keine Angaben	
B	14 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 5 Std. AH > 5 x WZN > 45 Min.		geistige Retardierung Schwangerschaft Medikamentenabusus	keine zusätzlichen interferierende Medikamente	t-Test (verb. Stichproben) Vorzeichentest	
C	22 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.		körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente	Friedman - Test	
D	22 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.		körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente	Friedman - Test	
E	22 N.	subj.: ED > 30 Min.		starke Schmerzen Nykturie psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf keine zusätzlichen Medikamente	Varianzanalyse	
F	32 N.	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 3 x		körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schwangerschaft Schmerzen Medikamentenabusus Allergie gegen Benzodiazepine	keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol	Varianzanalyse	
ED: Einschlafdauer GSZ: Gesamtschlafzeit		AH: Aufwachhäufigkeit WZN: Wachzeit nach dem Einschlafen		N.: Nächte			

KurzzeitwirkungMittellangzeitwirkung

N. ED WZN GWZ AH GSZ I II III IV LS REM REML													N. ED WZN GWZ AH GSZ I II III IV LS REM REML												
A	1-3	↑↑x	↑↑x	-	↑↑x	-	↑↑x	-	↑	-	↑	↑↑x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
B	a)																								
	1-7	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	b)																								
	1-7	↑↑	-	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑	-	↑↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	c)																								
	1-7	↑↑	-	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	-	↑↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
C	1-3	↑↑	↑↑o	↑↑o	-	-	-	-	-	-	-	-	12-14	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
D	1-3	↑↑	↑↑o	↑↑-	↑	↑↑o	↑	↑↑-	↑↑-	↑↑-	-	↑↑-	↑↑-	↑	↑	-	↑	↑	↑	↑	↑↑-	↑↑-	↑	↑	
E	1-3	↑↑-	↑↑o	↑↑-	-	↑	↑-	-	-	↑	↑	↑↑-	↑↑-	↑↑o	↑↑-	↑↑-	-	↑	↑	-	↑	↑	↑↑-	↑↑-	
F	1-3	↑↑x	-	-	↑↑x	↑↑-	↑↑-	↑	↑	-	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
F													19-21	↑↑-	↑↑-	-	↑	↑	↑	↑↑-	↑↑-	↑	↑	↑	

Langzeitwirkung

N.: Nächte

ED: Einschlafdauer

WZN: Wachzeit nach

dem Einschlafen

GWZ: Gesamtwachzeit

AH: Aufwachhäufigkeit

GSZ: Gesamtschlafzeit

I: Stadium I

II: Stadium II

III: Stadium III

IV: Stadium IV

LS: Stadium III + IV

REWL: Dauer bis zur

1. REM-Phase

o p < 0,05

- x p < 0,01

- x p < 0,03

* p nicht

= p angegeben

= p < 0,02

↑: leichte Verkürzung

↑↑: deutliche Verkürzung

↑↑: leichte Verlängerung

↑↑: deutliche Verlängerung

+0: keine Veränderung

Tab.VIId: T R I A Z O L A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Absetzphase I

N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML
A 1-2	↑*	↑*	-	↑*	↑	↑	↑	-	-	↑	↑	↑*
B a)												
1-3	↑	-	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	-	↑	↑
b)												
1-3	↑o	-	↑o	↑	↑-	↑o	↑o	↑	↑	-	↑o	↑o
c)												
1-3	↑↑	-	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑	-	↑o	↑
C 1-3	↑↑	↑	↑↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑o	↑o	-	↑	↑
E 1-3	↑	↑	↑o	↑-	↑-	↑	↑-	-	-	↑	↑	↑-
F 1-7	↑↑	=	-	↑	↑	↑↑	↑o	↑o	↑↑	-	↑	-

4.2.2. Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie (Tab.VIIIa-b und IXa-b)

Neun klinische Studien ohne Polygraphie untersuchten die Wirksamkeit von Triazolam in verschiedenen Dosierungen von 0,25 bis 1 mg.

Die angewandte Methodik war unterschiedlich. Sechs Studien wurden im Doppelblind-cross-over-, zwei Studien im Doppelblind-parallel-Verfahren durchgeführt. Eine Studie war offen.

Die Anzahl der untersuchten Probanden lag zwischen 18 und 611. Die Altersbreite erstreckte sich von 18 bis 69 Jahren.

Sechs Kurzzeitstudien dauerten zwei bzw. sieben Nächten, zwei Mittellangzeitstudien wurden über 14 Nächte durchgeführt. Eine Studie über 14 Wochen untersuchte die Langzeitwirkung.

Während in sechs Studien als Kriterien für die Schlafstörung eine Einschlafdauer von mehr als 30 Minuten, eine Gesamtschlafzeit von weniger als sechs Stunden und eine minimale Aufwachhäufigkeit von zwei Mal pro Nacht gefordert wurden, genügte in den drei übrigen Studien die Probandenaussage einer Ein- bzw. Durchschlafstörung.

Triazolam war in jeder Dosis von 0,25 bis 1 mg deutlich wirksamer als Placebo.

Die Einschlafdauer war verkürzt, die Aufwachhäufigkeit vermindert, die Gesamtschlafzeit herabgesetzt, die Schlaftiefe gesteigert, die Schlafqualität und das Befinden am Morgen verbessert. Auch in der Frage des Wirkungsgrades war Triazolam dem Placebo weit überlegen.

Wie aus den Tabellen VIIIb und IXb hervorgeht, waren, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Meßwerte statistisch signifikant.

In den Studien IXF und IXG stellten die Probanden keine Wirkungsunterschiede zwischen der ersten und zweiten Untersuchungswoche fest. Auch die Langzeitstudie von Leibowitz (IXH) gab keinen Hinweis für eine Toleranzentwicklung. Anhand der Fragebögen ergab sich eine gleichbleibende Wirksamkeit während der 12 Therapiewochen. In einer einwöchigen Absetzphase unter Placebo wurde ein Wirkungsabfall registriert, der sich in einer anschließenden erneuten sieben Nächte dauernden Therapiephase wieder an das vorherige Therapieniveau anglich.

In den Studien VIIID/Tab.VIIIa und IXE/Tab.IXa wurden in jeweils zwei Nächte dauernden Doppelblind-cross-over-Untersuchungen zwei verschiedene Triazolamdosierungen an demselben Probandenkollektiv getestet. Die statistisch errechneten Werte ließen eine Dosisabhängigkeit erkennen.

In Wangs Studie IXE/Tab.IXb war 1 mg Triazolam der

0,5 mg Dosis in Einschlafdauer, Gesamtschlafzeit, Aufwachhäufigkeit und Schlaftiefe überlegen. Jedoch nur der Wirkungsunterschied für die Gesamtschlafzeit war statistisch signifikant.

Sunshine's Vergleich (VIIIID/Tab.VIIIb) von 0,4 und 0,8 mg Triazolam wies in allen gemessenen Schlafparametern eine ansteigende Wirkung mit zunehmender Dosis nach.

Chatwin stellte in seiner sieben Nächte dauernden offenen Studie (IXI/Tab.IXa) den Untersuchungspersonen frei, bei Bedarf die Anfangsdosis von 0,25 auf 0,5 mg zu verdoppeln. Nur 8 der 28 Probanden steigerten die Dosis aufgrund ungenügender Effektivität. Dieses Resultat verdeutlicht, daß unter Umständen 0,25 mg Triazolam für eine zufriedenstellende Schlafverbesserung ausreichend sein kann.

Sieben der neun klinischen und zwei der sechs polygraphischen Triazolamstudien gaben Aufschluß über aufgetretene Nebenwirkungen.

Mit zunehmender Untersuchungsdauer nahm die Auftretenshäufigkeit und die Breite der beschriebenen Nebenwirkungen zu. In den zwei Nächte dauernden Kurzzeitstudien war kaum ein Unterschied zwischen Triazolam und Placebo festzustellen. In den länger dauernden Studien nahm die Inzidenz unter Triazolam gegenüber Placebo bei gleichbleibendem Spektrum zu.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden ausschließlich als milde bezeichnet. Lediglich in der Leibowitz-Studie (IXH) stiegen 6 der 33 Probanden während der zwölfwöchigen Therapiedauer aufgrund von Nebenwirkungen, die nicht näher beschrieben sind, aus.

Am häufigsten klagten die Probanden über Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel, Lichtempfindlichkeit, Nervosität, trockenen Mund, Schwäche und Koordinationsstörungen. Seltener wurden Herzklopfen, Verwirrung, Tremor, Verstopfung und Erinnerungsstörungen beobachtet.

Während in vier Studien keine Hang-over-Symptomatik am nächsten Morgen auftrat, wurde in den fünf anderen Untersuchungen gelegentlich über morgendliche Schläfrigkeit und Abgeschlagenheit berichtet.

Tab. VIIIa: TRI A Z O L A Mklinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang										Prob.: Geschlecht	Alter	Dauer
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
A Rickels, K. et al. 1975 (89)	0,5 mg z.T. cross- over z.T. parallel	doppel- blind cross- over	Pl	T	T	T	T	T	T	T	T	T	-	Ø 48 J.	7 N.
			T	Pl	Pl	Pl	Pl	Pl	Pl	Pl	Pl	Pl			
B Shugars, K.D. et al. 1980 (103)	0,5 mg	doppel- blind cross- over	1	2									611	253m/358w Ø 46 J.	2 N.
			T	Pl	Pl	T									
C Fabre, I. et al. 1976 (25)	0,5 mg	doppel- blind cross- over	1	2									18	16m/ 2w 18-60 J.	2 N.
			T	Pl	Pl	T									
D Sunshine, A. 1975 (104)	a) 0,4 mg b) 0,8 mg	doppel- blind cross- over	1	2									25	15m/10w 22-69 J. Ø 43 J.	2 N.
			T	Pl	Pl	T									

T: Triazolam
Pl: Placebom: männlich
w: weiblich

N.: Nächte

Tab.VIIIb:

T R I A Z C I A M

Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

<u>Auswahlkriterien</u>		<u>Ausschlusskriterien</u>		<u>stat. Auswertungs- methode</u>		<u>Ergebnisse</u>						
						WG	ED	AH	GSZ	ST	SQ	BM
A	ED verlängert	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Medikamentenabusus Schwangerschaft	Varianzanalyse preference test (Jick und Zimmermann)	↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	GSZ verkürzt											
B	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH ≥ 3 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika Medikamentenabusus Allergie gegen Benzo.	χ ² - Test	↑↑	↑↓	↑↓	↑↑	↑↑	↑↑	-	↑↑	↑↑
C	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH ≥ 3 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika Schwangerschaft	χ ² - Test	↑↑	↑↓	↑↓	↑↑	↑↑	↑↑	-	-	↑
D	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika Schwangerschaft Medikamentenabusus	Friedman - Test	a) ↑	↓↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↑	↑	-	-
					b) ↑↑	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↑	↑↑	↑↑

ED: Einschlafdauer
GSZ: Gesamtschlafzeit
AH: Aufwachhaftigkeit
WG: Wirkungsgrad
ST: Schlaftiefe

BM: Befinden am Morgen
↑: leichte Erhöhung
↑↑: deutliche Erhöhung
↓: deutliche Verringerung

↑ p < 0,001
↓ p < 0,005
* p < 0,0001

Tab. IXa:

Tab.IXa:	T R I A Z O L A M				<u>klinische Untersuchungen ohne Polygraphie</u>			
<u>Autor</u>	<u>Dosis</u>	<u>Methode</u>	<u>Untersuchungsgang</u>		<u>Prob.:</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Alter</u>	<u>Dauer</u>
E Wang, R.I.H. et al. 1973 (111)	a) 0,5 mg	doppel- blind	1	2	20	20m	-	2 N.
	b) 1 mg	cross- over	T Pl	Pl T				
F Fabre, L. et al. 1977 (27)	0,25 mg bei Bedarf	doppel- blind	1-7	8-14	44	22m/22w	20-58 J. Ø 36 J.	14 N.
	0,5 mg	cross- over	T Pl	Pl T				
G Fabre, L. et al. 1978 (23)	0,5 mg	doppel- blind	135 Prob. T		277	138m/139w	18-60 J. Ø 45 J.	14 N.
		parallel	136 Prob. Pl 6 Prob. nicht ausgewertet					
H Teibowitz, M. et al. 1978 (70)	0,6 mg	doppel- blind	1.-12. Woche T		33	30m/ 3w	22-62 J. Ø 36 J.	14 Wo.
		parallel	13. Woche Pl bzw T 14. Woche T bzw Pl					
I Chatwin, J.C. et al. 1977 (17)	0,25 mg bei Bedarf	offen	1.-2.N.: 0,25 mg		30	9m/21w 22-60 J.	7 N.	
	0,5 mg		3.-7.N.: 0,25-0,5 mg je nach Bedarf					

T: Triazolam
Pl: Placebo

m: männlich
w: weiblich

N.: Nächte

Auswahlkriterien		Ausschlusskriterien	stat. Auswertungsmethode	WG	ED	AH	Ergebnisse GSZ	ST	EQ	BM
E	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 2 x	körperl. Erkrank.	χ^2 -Test Varianzanalyse	a)	↑	↓	↑↑	↑↑	-	-
		psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika Allergie gegen Benzo.		b)	↑↑	↓	↑↑	↑↑	-	-
F	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 3 x	körperl. Erkrank.	Varianzanalyse	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	-	↑↑
		psychiatr. Erkrank. zusätzl. Hypnotika Allergie gegen Benzo.		↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	-	↑↑
G	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 2 x	körperl. Erkrank.	Varianzanalyse	↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	-	↑↑
		psychiatr. Erkrank. Schwangerschaft Medikamentenabusus Allergie gegen Benzo.		↑↑	↑↑	↓	↑↑	↑↑	-	↑↑
H	ED verlängert GSZ verkürzt	körperl. Erkrank.	χ^2 -Test Varianzanalyse	↑↑	↑↑	↓	↑	↑	-	↑
		psychiatr. Erkrank. Stresssituationen Interfer. Medika. Schmerzen Medikamentenabusus Alkohol Allergie gegen Benzo.		↑↑	↑↑	↓	↑	↑	-	↑
I	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 2 x	körperl. Erkrank.	prozentuale Aufschlüsselung	-	↑	↓	↑	↑	↑	↑
		psychiatr. Erkrank. Schmerzen interfer. Medika. Medikamentenabusus Schwangerschaft		-	↑	↓	↑	↑	↑	↑

WG: Wirkungsgrad

ED: Einschlafdauer

GSZ: Gesamtschlafzeit

AH: aufwachtaufmerksamkeit

ST: Schlaftiefe

BM: befinden am Morgen

↑: leichte Erhöhung

↑↑: deutliche Erhöhung

↓: leichte Verringerung

↓↓: deutliche Verringerung

↑ p < 0,001

↑↑ p < 0,005

- p < 0,01

* p nicht angegeben

4.3. Triazolam im Vergleich zu Flurazepam

Eine klinische Untersuchung mit und 15 klinische Untersuchungen ohne Polygraphie beschäftigten sich mit dem Wirkungsvergleich der beiden Benzodiazepine Triazolam und Flurazepam.

Es wurden zwei verschiedene methodische Verfahren angewandt, die Doppelblind-parallel- und die Doppelblind-cross-over-Methode. In Studie XIH/Tab.XIa wurden beide Verfahren kombiniert.

In der polygraphischen und in fünf klinischen Studien ohne Polygraphie wurde die Wirksamkeit von 30 mg Flurazepam mit der von 0,5 mg Triazolam verglichen.

Daneben wurden andere Vergleichskombinationen getestet, 0,25, 0,4, 0,6, 0,8 und 1 mg Triazolam jeweils gegen 30 mg Flurazepam, sowie 0,25, 0,4, 0,5, 0,8 und 1 mg gegen 15 mg Flurazepam.

Das kleinste Probandenkollektiv hatte 12 Untersuchungspersonen, das größte 68. Das Alter der Schlafgestörten variierte zwischen 19 und 77 Jahren.

Als subjektive Auswahlkriterien genügten in den Studien XE und XG/Tab.Xb Ein- und Durchschlafstörungen ohne nähere Angaben über den subjektiven Schlafstörungsgrad. In den übrigen Untersuchungen wurde eine minimale Einschlafdauer von 30 bis 45 Minuten, eine maximale Gesamtschlafzeit von 5 bis 6 Stunden und eine

Mindestaufwachhäufigkeit von 2 bis 3 Mal gefordert.

Die Ausschlusskriterien und Auswertungsmethoden der einzelnen Studien sind den Tabellen Xb und XIb zu entnehmen.

4.3.1. Klinische Untersuchungen mit Polygraphie (Tab.Va-d)

In der 22 Nächte dauernden polygraphischen Untersuchung (VD/Tab.Va) wurden im Doppelblind-cross-over-Verfahren die Kurzzeitwirkungen von 30 mg Flurazepam und 0,5 mg Triazolam verglichen.

Während der vier Nächte langen Therapie kam es zu keinem signifikanten Wirkungsunterschied der beiden Medikamente. Beide Benzodiazepine bewirkten eine Verbesserung aller gemessenen Schlafparameter.

Auch die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien zeigte mit Ausnahme einer stärkeren Verkürzung von Stadium 4 unter Triazolam keine Differenzen.

Dagegen war das Schlafverhalten nach Absetzen der beiden Medikamente grundsätzlich unterschiedlich. Nach Flurazepamentzug blieben nahezu alle Schlafparameter gegenüber den Vergleichsnächten signifikant verbessert. Die therapeutische Wirkung hielt in abgeschwächter Form an. In der Triazolamabsetzphase dagegen war die Gesamtschlafzeit gegenüber den Placebonächten

verkürzt, die Einschlafdauer und die Wachzeit nach dem Einschlafen verlängert. Das gesamte Schlafprofil war gegenüber der Zeit vor Therapiebeginn verschlechtert.

Auch die Meßwerte der einzelnen Schlafstadien verdeutlichten signifikante Unterschiede zwischen beiden Medikamenten in der Absetzphase.

Stadium 1 war nach Flurazepamentzug signifikant kürzer als nach Absetzen von 0,5 mg Triazolam. Stadium 2, Stadium 3 und Stadium 4, wie auch der REM-Schlaf, waren unter beiden Medikamenten signifikant länger.

Ein Meßwertvergleich der vier Therapienächte ergab weder für 0,5 mg Triazolam noch für 30 mg Flurazepam Wirkungsverluste. Während Triazolam schon während der ersten Nacht maximale Wirkung erreichte, stieg die Wirkungskurve unter Flurazepam mit zunehmender Therapiedauer an.

Weder Grad noch Breite der aufgetretenen Nebenwirkungen unter beiden Medikamenten waren unterschiedlich.

Die subjektiven Ergebnisse, ermittelt anhand von morgendlichen Fragebögen, bestätigten die objektiv gemessenen.

4.3.2. Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie
(Tab.Xa-b und XIa-b)

Fünf klinische Studien (XA bis XE/Tab.Xa) untersuchten 0,5 mg Triazolam und 30 mg Flurazepam im direkten Vergleich.

Triazolam war mit wenigen Ausnahmen bei Ein- und Durchschlafstörungen wirksamer als Flurazepam. Die ermittelten Werte erreichten teilweise statistische Signifikanz. Die verschiedenen Signifikanzgrade sind den Tabellen Xb und XIb zu entnehmen.

Lediglich das Befinden am Morgen in den Studien XB und XC/Tab.Xb und die Gesamtschlafzeit in Studie XE/Tab.Xb wurden unter Triazolam signifikant schlechter beurteilt als unter Flurazepam. Die Einschlafdauer und die Aufwachhäufigkeit wiesen in Studie XE/Tab.Xb keine Unterschiede auf.

Wurde Triazolam niedriger als 0,5 mg dosiert, so verlor es seine Wirkungsüberlegenheit gegenüber 30 mg Flurazepam.

Gesamtschlafzeit und Aufwachhäufigkeit wurden unter 0,25 mg Triazolam schlechter beurteilt als unter 30 mg Flurazepam (XIH/Tab.XIb). In Schlaftiefe und Befinden am Morgen stellten die Untersuchungspersonen keine Unterschiede fest. Nur die Einschlafdauer war auch unter der 0,25 mg Triazolamdosis kürzer als nach Einnahme von 30 mg Flurazepam.

In Studie XF/Tab.Xb waren 0,4 mg Triazolam in Einschlafdauer und Gesamtschlafzeit 30 mg Flurazepam überlegen, in den Parametern Schlafqualität und Schlaf-tiefe unterlegen.

0,8 und 1 mg Triazolam beeinflussten das Schlafverhalten in allen Schlafparametern besser als 30 mg Flurazepam (XIF,b und XIE,b/Tab.XIb).

15 mg Flurazepam waren in Wirkungsgrad, Einschlafdauer, Gesamtschlafzeit, Aufwachhäufigkeit, Schlafqualität, Schlaf-tiefe und Befinden am Morgen dem Triazolam in jeder Dosierung von 0,25 bis 1 mg unterlegen.

Nur in drei Studien (XA, XG und XIH) wurden statistisch abgesicherte Vergleiche der Nebenwirkungen von Triazolam und Flurazepam durchgeführt.

In Studie XA waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Sowohl in Auftrittshäufigkeit als auch in Breite der Nebenwirkungen war in Studie XIH Flurazepam dem Triazolam signifikant unterlegen. Unter Flurazepam trat eindeutig häufiger ein Hang-over-Effekt mit Müdigkeit und Abgeschlagenheit am Morgen auf.

In Studie XG zeigte Flurazepam eine signifikant höhere Inzidenz der Nebenwirkungen, während die Variationsbreite gleich war. Erinnerungsstörungen und Vergeßlichkeit sowie Nervosität und Unruhe waren unter Triazolam häufiger. Dagegen klagten mehr Probanden unter Flurazepam über Koordinationsstörungen.

Tab.Xa: TRI AZ O L A M - F L U R A Z E P A M

	Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang	
A	Fabre, I.F. et al. 1977 (24)	T 0,5 mg F 30 mg	doppel- blind parallel	a) 29 Prob. 28 Prob.	T F
B	Nair, N. et al. 1978 (82)	T 0,5 mg F 30 mg	doppel- blind parallel	b) 27 Prob. 26 Prob.	T F
C	Nair, N. et al. 1979 (81)	T 0,5 mg F 30 mg	doppel- blind parallel	10 Prob. 10 Prob.	T F
D	Fabre, I.F.a) et al. 1976 (25)	T 0,5 mg F 30 mg	doppel- blind cross- over	6 Prob. 6 Prob.	T F
E	Wang, R.I.H.a) 1973 (111)	T 0,5 mg F 30 mg	doppel- blind cross- over	1 2 T F T	
F	Sunshine, A.a) 1975 (104)	T 0,4 mg F 30 mg	doppel- blind cross- over	1 2 T F T	
G	Feibowitz, W. et al. 1978 (70)	T 0,6 mg F 30 mg	doppel- blind parallel	33 Prob. 18 Prob.	T F

T: Triazolam m: männlich l.: Nächte
F: Fluorazepam w: weiblich wo.: Wochen

klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

Prob.:	Geschlecht	Alter	Dauer
67	47m/20w	28-77 J.	7 N.
60	19m/41w	28-77 J.	7 N.
20	12m/ 8w	20-57 J. Ø 34 J.	7 N.
12	4m/ 8w	Ø 34 J.	7 N.
27	19m/ 8w	Ø 42 J.	2 N.
20	20m	-	2 N.
25	15m/10w	22-69 J. Ø 43 J.	2 N.
51	48m/ 3w	22-62 J. Ø 35 J.	14 Wo.

	Auswahlkriterien	Ausschlusskriterien	stat. Auswertungs- methode	WG	Ergebnisse				
					ED	GSZ	AH	SQ	BM ST
A	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 2 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Medikamentenabusus Schwangerschaft Allergie gegen Benzo.	X ² - Test Varianzanalyse	a) T>Fo b) T>F	T>F T>F	T>Fo T>F	T>F -	- T>F	BM ST T>F -
B	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schwangerschaft	X ² - Test Varianzanalyse	T>F-	T>F T>F	T>F- T>F	T>F -	- T<F	T>F- T>F
C	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	X ² - Test Varianzanalyse	-	T>F T>F	T>F- T>F	T>F -	- T<F	T>F- T>F
D	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH > 2 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. zusätzl. Hypnotika Schmerzen	X ² - Test	a) T>F	T>F T>F	T>F T>F	T>F -	- T>F	- T>F
E	ED verlängert GSZ verkürzt	-	Varianzanalyse Duncan's Test	a) T>F	T>F T>F	T<F T<F	T>F -	- -	- -
F	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen, Allergie	Friedman - Test	a) -	T>F T>F	T>F T>F	T<F T<F	- -	- T<F
G	ED verlängert GSZ verkürzt	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. zusätzl. Hypnotika Medikamentenabusus Alkoholabusus, Schmerzen Allergie gegen Benzo. Schwangerschaft	X ² - Test Varianzanalyse	T>F	T>F T>F	T>Fo T>F	T>F -	- T>F	T>F T>F

ED: Einschlafdauer
GSZ: Gesamtschlafzeit
AH: Aufwachhäufigkeit
WG: Wirkungsgrad
ST: Schlaftiefe
BM: Schlafquotient
SQ: Refinden am Morgen

T: Triazolam
F: Flurazepam
p < 0,05
- p < 0,01

Tab.XIa:

TRIAZOLAM - FLURAZEPAM klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

H	Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang								Prob.: Geschlecht	Alter	Dauer
				1	2	3	4	5	6	7				
H	Fabre, I. F. et al. 1978 (26)	T 0,25 mg	doppel-	1	2	3	4	5	6	7		53m/15w	19-55 J. Ø 34 J.	7 N.
		F 30 mg	blind cross- over	T	F	T	F	F	F	F				
F	Sunshine, A. 1975 (104)	T 0,8 mg	doppel-	1	2							15m/10w	22-69 J. Ø 43 J.	2 N.
		F 30 mg	blind cross- over	T	F	T	F	T	T	T				
E	Wang, R. I. H. et al. 1973 (111)	T 1 mg	doppel-	1	2							20m	-	2 N.
		F 30 mg	blind	T	F									
		c) T 0,5 mg	cross-	T	F									
		F 15 mg	over	F	T									
D	Fabre, I. F. et al. 1976 (25)	T 1 mg	doppel-	1	2							25m/10w	Ø 40 J.	2 N.
		F 15 mg	blind	T	F									
		c) T 0,25 mg	cross-	T	F									
		F 15 mg	over	F	T									
F	Sunshine, A. 1975 (104)	T 0,4 mg	doppel-	1	2							15m/10w	22-69 J. Ø 43 J.	2 N.
		F 15 mg	blind	T	F									
		c) T 0,8 mg	cross-	T	F									
		F 15 mg	over	F	T									

T: Triazolam m: männlich
F: Flurazepam w: weiblich

N.: Nächte

Auswahlkriterien		Ausschlußkriterien	stat. Auswertungsmethode	WG	ED	Ergebnisse		BM	ST
						GSZ	AH		
H	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH ≥ 2 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Schmerzen zusätzl. Hypnotika Medikamentenabusus Allergie gegen Benzo. Schwangerschaft	Vorzeichentest X ² - Test	1-2N. T>F 3-7N. T<F	T>F T>F T>F	T>F T<F T<F	T>F T<F T<F	T>F T>F T>F	- - T>F
F	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Medikamentenabusus zusätzl. Hypnotika Schmerzen Schwangerschaft	Friedman - Test	b)	-	T>F T>F+	T>F	-	T>F
E	ED verlängert GSZ verkürzt	-	Varianzanalyse Duncan's Test	b) c) d)	T>F T>F T>F	T>F T>F T>F	T>F T>F T>F	- - -	- - -
D	subj.: ED > 30 Min. GSZ < 6 Std. AH ≥ 3 x	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. zusätzl. Hypnotika Schmerzen Schwangerschaft	X ² - Test	b)	T>F	T>F	T>F	T>F	-
F	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Medikamentenabusus zusätzl. Hypnotika Schmerzen Schwangerschaft	Friedman - Test	c) d)	T>F T>F	T>F T>F	T>F T>F	T>F T>F	T>F T>F

ED: Einschlafdauer
GSZ: Gesamtschlafzeit
AH: Aufwachzeit
WG: Wirkungsgrad

ST: Schlaftiefe
BM: Befinden am Morgen
T: Triazolam
F: Flurazepam

= p < 0,02
o p < 0,05
* p nicht angegeben

4.4. Flurazepam und Triazolam in der Geriatrie

Bei der Verordnung von schlaffördernden Mitteln sind altersabhängige Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zu berücksichtigen. Die Wirkungsdauer der Hypnotika nimmt im Vergleich mit jüngeren Altersgruppen zu, der Wirkungsgrad wird höher. Dafür sind vor allem zwei Mechanismen verantwortlich. Die Aktivität der Leberenzyme nimmt ab. Daraus resultiert eine verzögerte Metabolisierung des Therapeutikums. Eine herabgesetzte Nieren-Clearence führt zu einer Reduzierung der Eliminationsgeschwindigkeit. Daneben ist im hohen Alter ein gehäuftes Auftreten unangenehmer Nebenwirkungen zu beobachten.

Veröffentlichungen von Agnew (1) und Karacan (65) beschrieben anhand von polygraphischen Ableitungsergebnissen die Unterschiede im Schlafverhalten des alten gegenüber dem jungen Probanden. Der Schlaf des über 60jährigen ist durch eine zunehmende Einschlafdauer, eine Reduzierung des Tiefschlafes, Stadium 3 plus 4, und des REM-Schlafanteils, sowie durch einen Anstieg der Aufwachhäufigkeit und der Wachzeit nach dem Einschlafen charakterisiert.

4.4.1. Flurazepam - klinische Untersuchungen mit Polygraphie (Tab.Va-d)

Frost hat die Wirksamkeit von 15 mg Flurazepam an sechs schlafgestörten Frauen im Alter von 67 bis 82 Jahren getestet (VC). Die polygraphische Studie dauerte 15 aufeinanderfolgende Nächte.

In drei vorausgegangenen Ableitungsnächten mußte die Einschlafdauer mehr als 45 Minuten, die Gesamtschlafzeit weniger als sechs Stunden betragen, um die Bedingungen einer Ein- und Durchschlafstörung zu erfüllen.

Die Meßwerte während der Vergleichsnächte ergaben folgende Durchschnittswerte: Einschlafdauer 51 Minuten, Gesamtwachzeit 136 Minuten und Aufwachhäufigkeit 22 Mal. Die Stadien 3 und 4 machten zusammen 5,8 % des Gesamtschlafes aus, wobei der Stadium 4-Anteil mit 0,4 % sehr niedrig war.

Während der sieben Therapienächte wurde die Einschlafdauer um 59 %, die Gesamtwachzeit um 60 % signifikant verkürzt, die Gesamtschlafzeit um 24,1 % signifikant verlängert. Die Anzahl des nächtlichen Erwachens wurde reduziert.

Die Wirkung von 15 mg Flurazepam blieb während der ersten drei Nächte nach dessen Absetzen für alle Schlafparameter erhalten, auch wenn sich die gemessenen Werte gegenüber den Therapienachtwerten angenähert hatten.

Stadium 1 war in den Medikamentennächten nicht signifikant verändert, dagegen erreichte die Verlängerung von Stadium 2 statistische Signifikanz. Der Tiefschlafanteil wurde tendenziös verkürzt. Stadium 3 nahm von 5,8 % auf 3,1 %, Stadium 4 von 0,4 % auf 0,002 % ab.

Während die absolute REM-Schlafzeit anstieg, war der prozentuale REM-Anteil eindeutig verkürzt.

Ein REM-Rebound Phänomen lag nicht vor.

Die Ergebnisse der Studie VC/Tab.Vc und d zeigten, daß 15 mg Flurazepam in der Geriatrie bei Kurzzeiteinnahme ein sehr wirksames Ein- und Durchschlafmittel sind, daß sie nach Absetzen für einige Tage in vermindertem Maße weiterwirken und in der Entzugsphase keine reaktive Schlafverlängerung hervorrufen.

4.4.2. Flurazepam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie (Tab.XIIa-b)

Eine klinische Untersuchung ohne Polygraphie mit 15 mg Flurazepam an 27 Alterspatienten mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren bestätigte Frosts Ergebnisse auch für eine Langzeiteinnahme über vier Wochen (XIIA,b).

Einschlafdauer und Schlafqualität waren unter Flurazepam eindeutig besser als unter Placebo, während Aufwachhäufigkeit, Gesamtschlafzeit und Befinden am Mor-

gen unter statistischer Signifikanz blieben.

Ein Vergleich der wöchentlichen Ergebnisse ergab keine signifikanten Unterschiede. Ein Wirkungsverlust und somit eine Toleranzentwicklung wurden nicht festgestellt.

4.4.3. Triazolam - klinische Untersuchungen ohne Polygraphie (Tab.XIIa-b)

Reeves (XIIA,a) und Lipiani (XIIB) untersuchten 0,25 bzw. 0,125 mg Triazolam an geriatrischen Patienten im Alter von 61 bis 90 Jahren.

Die Langzeitstudie (XIIA,a/Tab.XIIa) über 28 Nächte wurde im Doppelblind-parallel-Verfahren durchgeführt, der Kurzzeitstudie (XIIB/Tab.XIIa) über zwei Nächte lag eine Doppelblind-cross-over-Methode zugrunde.

Sowohl die 0,125 als auch die 0,25 mg Dosis verbesserten alle sechs Schlafparameter. Während unter 0,125 mg die Reduzierung der Aufwachhäufigkeit und die bessere Ausgeruhtheit am Morgen keine statistische Signifikanz erreichten, waren unter 0,25 mg alle Schlafparameter eindeutig verbessert.

Während der vierwöchigen Triazolameinnahme entwickelte sich keine Toleranz.

8 von 14 Patienten in Studie XIIA,a und 5 von 42 Patienten in Studie XIIB klagten über unangenehme Nebenwirkungen, wie Schläfrigkeit am Morgen, Schwindel,

Kopfschmerzen und Magenkrämpfe.

4.4.4. Triazolam und Flurazepam im Vergleich -
klinische Untersuchungen ohne Polygraphie
(Tab.XIIa-b)

Im direkten Vergleich zwischen 0,25 mg Triazolam und 15 mg Flurazepam an 71 bzw. 27 Alterspatienten war Triazolam sowohl in der sieben Nächte langen Kurzzeitstudie (XIIC/Tab.XIIa), als auch in der Langzeitstudie (XIIA,c/Tab.XIIa) über 28 Therapienächte dem Flurazepam überlegen.

Wirkungsgrad, Einschlafdauer, Aufwachhäufigkeit, Gesamtschlafzeit, Schlafqualität und Befinden am Morgen wurden unter Triazolam besser beurteilt. Statistisch signifikant waren jedoch nur die Werte für den Wirkungsgrad in Studie XIIC/Tab.XIIb und die Gesamtschlafzeit in Studie XIIA,c/Tab.XIIb.

Ein Vergleich aufgetretener Nebenwirkungen ergab keinen wesentlichen Unterschied zwischen beiden Medikamenten, was die folgenden Zahlen verdeutlichen: Morgendliche Schläfrigkeit 10 Mal unter Triazolam, 9 Mal unter Flurazepam; Kopfschmerzen 6 Mal unter Triazolam, 4 Mal unter Flurazepam; Übelkeit 1 Mal unter Triazolam, 2 Mal unter Flurazepam; Ataxie jeweils 1 Mal und Schwindel 1 Mal unter Flurazepam.

Der Grad der Nebenwirkungen war milde bis mittelmäßig stark.

Tab.XIIa:

TRI AZOLA M klinische Untersuchungen ohne Polygraphie an geriatrischen Patienten

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang		Prob.: Geschlecht	Alter		Dauer
			14 Prob. T	14 Prob. Pl		61-83 J.	Ø 69 J.	
A Reeves, R.L. a) 1977 (88)	0,25 mg	doppel- blind parallel			28	9m/19w		28 N.
B Iipiani, J.A. 1978 (72)	0,125 mg	doppel- blind cross- over	1 T Pl	2 Pl T	42	7m/35w	62-90 J. Ø 74 J.	2 N.

FLURAZEPAM

A Reeves, R.L. b) 1977 (88)	15 mg	doppel- blind parallel	13 Prob. F	14 Prob. Pl	27	11m/16w	61-83 J. Ø 69 J.	28 N.
--------------------------------	-------	------------------------------	------------	-------------	----	---------	---------------------	-------

TRI AZOLA M + FLURAZEPAM

C Okawa, K.K. 1978 (83)	T 0,25 mg F 15 mg	doppel- blind parallel	36 Prob. T	35 Prob. F	71	26m/45w	ab 61 J. Ø 68 J.	7 N.
A Reeves, R.L. c) 1977 (88)	T 0,25 mg F 15 mg	doppel- blind parallel	14 Prob. T	13 Prob. F	27	8m/19w	61-83 J. Ø 69 J.	28 N.

T: Triazolam m: männlich
F: Flurazepam w: weiblich
Pl: Placebo N.: Nächte

Auswahlkriterien

Ausschlusskriterien

stat. Auswertungsmethode

WG Ergebnisse

A ED 30 Min. a) körperl. Erkrank. x²-Test
GSZ 6 Std. psychiatr. Erkrank. Varianzanalyse
AH 2 x Schmerzen zusätzl. Hypnotika
Allergie gegen Benzo.

B ED 30 Min. körperl. Erkrank. x²-Test
GSZ 6 Std. psychiatr. Erkrank.
AH 2 x Schmerzen zusätzl. Hypnotika
Medikamentenabusus
Allergie gegen Benzo.

FLURAZEPAM

A ED 30 Min. b) körperl. Erkrank. x²-Test
GSZ 6 Std. psychiatr. Erkrank. Varianzanalyse
AH 2 x Schmerzen zusätzl. Hypnotika
Allergie gegen Benzo.

TRIAZOLAM - FLURAZEPAM

C ED 30 Min. körperl. Erkrank. Vorzeichentest
GSZ 6 Std. psychiatr. Erkrank. x²-Test
AH 2 x zusätzl. Hypnotika
Allergie gegen Benzo.

A ED 30 Min. c) körperl. Erkrank. x²-Test
GSZ 6 Std. psychiatr. Erkrank. Varianzanalyse
AH 2 x zusätzl. Hypnotika
Allergie gegen Benzo.
Schmerzen

ED: Einschlafdauer
GSZ: Gesamtschlafzeit
AH: Aufwachzeit
WG: Wirkstoff

SQ: Schlafqualität
BM: Befinden am Morgen
T: Triazolam

F: Flurazepam
↑: leichte Erhöhung
↑↑: deutliche Erhöhung
↑↑↑: deutliche Verringerung

- p < 0,01
o p < 0,05

4.5. Temazepam

4.5.1. Klinische Untersuchungen mit Polygraphie

(Tab.XIIIIa-d)

Zwei polygraphische Langzeitstudien über 35 und 28 Therapienächte (XIIIIA und XIIIB/Tab.XIIIIa) untersuchten die Wirksamkeit von 30 mg Temazepam. Die Studie XIIIIA/Tab.XIIIIa prüfte zusätzlich den Effekt von 15 mg auf das Schlafverhalten.

Beide Untersuchungen wurden im Doppelblind-cross-over-Verfahren durchgeführt.

In Studie XIIIIA/Tab.XIIIIa wurden acht, in Studie XIIIB/Tab.XIIIIa sechs Probanden untersucht. Das Alter lag zwischen 22 und 65 Jahren.

In beiden Studien wurde der Grad der Schlafstörung neben den subjektiven Angaben durch zwei Ableitungsnächte objektiviert. In Studie XIIIIA/Tab.XIIIB betrug die gemessene Mindesteinschlafdauer 15 Minuten, in Studie XIIIB/Tab.XIIIB wurde eine Gesamtwachzeit von mindestens 30 Minuten gefordert. Die Gesamtschlafzeit wurde in Studie XIIIIA/Tab.XIIIB auf maximal 6,4 Stunden festgelegt.

Mit wenigen Ausnahmen stimmten die objektiven mit den subjektiven Ergebnissen der beiden Langzeitstudien mit 30 mg Temazepam überein.

Die Einschlafdauer war nach Kurzzeiteinnahme weder in

Studie XIII IA/Tab.XIIIc noch in Studie XIII B/Tab.XIIIc signifikant verändert. Mitler (XIII A/Tab.XIIIc) stellte eine Verkürzung um 29 % gegenüber der Placebovergleichszeit fest. Dagegen nahm die Einschlafdauer in Studie XIII B/Tab.XIIIc mit zunehmender Therapiedauer kontinuierlich gegenüber den Vergleichsnächten zu.

In beiden Untersuchungen kam es nach Temazepamkurzeinnahme zu einer Verbesserung der Durchschlafparameter.

Die Wachzeit nach dem Einschlafen nahm in Studie XIII A/Tab.XIIIc signifikant um 63 % von 40 auf 15 Minuten ab. Auch in Studie XIII B/Tab.XIIIc wurde eine Reduzierung um 27 % von 38,6 auf 24,4 Minuten nachgewiesen, ohne daß jedoch die Meßwerte statistische Signifikanz erreichten.

Die Aufwachhäufigkeit war in Studie XIII B/Tab.XIIIc signifikant, die Gesamtwachzeit nicht signifikant verkürzt.

Auch die Gesamtschlafzeit war eindeutig um 34 % gesteigert (XIII A/Tab.XIIIc).

Zusammenfassend läßt sich die Kurzzeitwirkung von 30 mg Temazepam folgendermaßen beschreiben. Während das Durchschlafvermögen der Probanden deutlich verbessert war, blieb die Wirkung auf das Einschlafverhalten ungeklärt.

Die Ergebnisse nach 14 Therapienächten zeigten, daß 30 mg Temazepam von ihrer Wirksamkeit verloren hatten.

Dennoch lagen die meisten Werte weiter über Vergleichsnachtniveau. Nach vierwöchiger Therapie war kein weiterer Wirkungsverlust festzustellen. Alle Schlafparameter wiesen ähnliche Meßwerte auf wie nach Mittellangzeiteinnahme des Medikamentes.

Während der ersten Nächte nach Absetzen von 30 mg Temazepam war in beiden Studien der Schlaf gegenüber den Vergleichsnächten verschlechtert. In Studie XIIIId/Tab.XIIIId betrug die Einschlafdauer 32,4 gegenüber 20,8 Minuten vor Therapiebeginn, die Gesamtschlafzeit entsprechend 300,8 gegenüber 321 Minuten und die Wachzeit nach dem Einschlafen 56,6 gegenüber 40,4 Minuten.

Während sich in Studie XIIIId/Tab.XIIIId die Werte zehn Nächte nach Medikamentenentzug den Vergleichsnachwerten wieder angenähert hatten, blieb der Schlaf in Studie XIIIB/Tab.XIIIId nach 16 Absetznächten weiter verschlechtert.

In Studie XIIIB/Tab.XIIIId war der Schlaf in die einzelnen Schlafstadien prozentual aufgeschlüsselt. In Studie XIIIId/Tab.XIIIId beschränkte sich die Information dagegen auf die Entwicklung des Tiefschlafes unter 30 mg Temazepam.

Der Stadium 1-Anteil wurde von 2,7 % während der Vergleichsnächte auf durchschnittlich 2 % reduziert.

Stadium 2 wurde von 63 % auf 70 % verlängert.

In Studie XIIIB/Tab.XIIIId nahm der prozentuale Anteil des Tiefschlafes, Stadium 3 plus 4, von 9,2 % auf 4,4 % ab, wobei Stadium 4 weniger als 1 % ausmachte.

In Studie XIII A/Tab.XIII c ging der Tiefschlafanteil von 11,9 % auf 2,8 % zurück.

30 mg Temazepam setzten den prozentualen REM-Anteil in beiden Studien nur geringfügig um 3 % (XIII A/Tab. XIII c) und 6 % (XIII B/Tab.XIII c) herab. Die absolute REM-Zeit verringerte sich in Studie XIII B/Tab.XIII c um 5 %.

Ein REM-Rebound trat nicht auf, obwohl der REM-Schlaf in beiden Studien nach Absetzen des Medikamentes leicht um 3 % verlängert war.

Die subjektiven Probandenaussagen stimmten jeweils mit den objektiv gemessenen Ergebnissen überein.

Mittler untersuchte in einer Mittellangzeitstudie (XIII A) die Wirksamkeit von 15 mg Temazepam. Die Ergebnisse entsprachen denen unter 30 mg.

Eine Dosisabhängigkeit konnte nicht geprüft werden, da die Studien XIII A, a und A, b an unterschiedlichen Probandenkollektiven durchgeführt wurden.

Die Einschlafdauer war nach drei Therapienächten verkürzt. Die Gesamtschlafzeit war signifikant verlängert, die Wachzeit nach dem Einschlafen signifikant verkürzt. Alle Schlafparameter zeigten nach zwölf Therapienächten Wirkungsverluste.

In der frühen Absetzphase ging die therapeutische Wirkung unter Vergleichsnachtniveau zurück.

Der Tiefschlaf wurde unter 15 mg Temazepam verkürzt.

Der REM-Schlaf war weder in der Medikamenten- noch in der Absetzphase gegenüber den Vergleichsnächten verändert.

Die subjektiven Ergebnisse entsprachen den objektiv gemessenen.

klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsangang				Prob.: Geschl. Alter
			Anpass.N.	Vergl.N.	Medika.N.	Absetz.N.	
A Mitler, M. et al. 1979 (75)	a) 15mg	doppel-	1- 2 SL-P1	3-5 SL-P1	10-12 SL	24-26 SL-P1	8 4m/4w 40-65 J.
		blind	8- 9 SL-P1	6-7 SL-P1	13-14 -	45-47 SL-P1	
		crossover	15-16 SL-T	17-19 SL	20-21 -	48-49 - - - P1	
			22-23 SL-T			52-54 SL-P1	
	b) 30mg	doppel-	1- 2 SL-P1	3-5 SL-P1	10-12 SL	45-47 SL-P1	8 2m/6w 40-65 J.
		blind	8- 9 SL-P1	6-7 SL-P1	13-14 -	48-49 - - - P1	
		crossover	15-16 SL-T	17-19 SL	20-21 -	52-54 SL-P1	
			22-23 SL-T				
			29-30 SL-T				
B Bixler, E.O. et al. 1978 (8)	30mg	doppel-	36-37 SL-T		27-28 -		
		blind			31-33 SL		
		crossover			34-35 -		
					38-40 SL		
					41-42 -		
	30mg	doppel-	43-44 SL-T				
		blind	50-51 SL-P1				
		crossover					
B Bixler, E.O. et al. 1978 (8)	30mg	doppel-	1-4 SL-P1	5-7 SL-P1	8-10 SL	36-38 SL-P1	6 - 22-51 J.
		blind			11-17 -	39-45 - - - P1	
		crossover	18 SL-T		19-21 SL	47-49 SL-P1	
			32 SL-T		22-31 -		
			46 SL-P1		33-35 SL		
	30mg	doppel-					
		blind					
		crossover					

SL: Schlaflabor
-: zu Hause
Pl: Placebo
T: Temazepam
m: männlich
w: weiblich

Tab. XIIIb:	T E M A Z E P A M	klinische Untersuchungen mit Polygraphie		
Dauer	Auswahlkriterien	Ausschlußkriterien	Zusatzbedingungen	stat. Auswertungsmethoden
A a) 26N.	obj.: (2 Ablt.N.) ED > 15 Min.	körperl. Erkrank. Schwangerschaft	keine zusätzlichen Medikamente	Varianzanalyse
b) 54N.	GSZ < 6,5 Std. AH ≥ 20 x WZN > 30 Min.		kein Alkohol	t-Test (verb. Stichproben)
B 49 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std. obj.: (2 Ablt.N.) GWZ > 30 Min.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhythmus. keine zusätzlichen Medikamente	Friedman-Test
ED: Einschlafdauer	AH:	Aufwachhäufigkeit	GWZ: Gesamtwachzeit	
GSZ: Gesamtschlafzeit	WZN:	Wachzeit nach dem Einschlafen	N.: Nächte	

Tab. XIIIc: TEMAZEPAM klinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Kurzzeitwirkung</u>														<u>Mittellangzeitwirkung</u>														
		N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML	N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML	
A	a)																											
	1-3	↑↑	↑↑	↑↑	-	-	↑↑	0	-	-	↑	↑	↑	↑	8-10	↑	↑↑	-	-	↑	0	-	-	↑↑	↑	-	-	
	b)	1-3	↑↑	↑↑	↑↑	-	↑↑	-	-	-	↑↑	0	↑	↑	15-17	↑	↑↑	-	-	↑	-	-	-	↑↑	0	↑	-	
B	1-3	↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑	↑	↑	↑↑	0	↑	↑	↑	12-14	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
<u>Langzeitwirkung</u>																												
A	a)																											
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	b)	29-31	↑	↑↑	↑	↑↑	-	↑↑	-	-	-	↑↑	0	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
B	26-28	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

Langzeitwirkung

N.: Nächte
ED: Einschlafdauer
WZN: Wachzeit nach dem Einschlafen
GWZ: Gesamtwachzeit
AH: Aufwachzeit
GSZ: Gesamtschlafzeit

I: Stadium I
II: Stadium II
III: Stadium III
IV: Stadium IV
IS: Stadium III + IV
REML: Dauer bis zur 1. REM-Phase

↑: leichte Verlängerung
↑↑: deutliche Verlängerung
↓: leichte Verkürzung
↓↓: deutliche Verkürzung
↑0: keine Veränderung

0 p < 0,05
- p < 0,01
: p < 0,1

Tab. XIII d: T E M A Z E P A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Absetzphase I</u>															<u>Absetzphase II</u>														
		N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML	N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML		
A	a)	1-3	↑↑	↑:	-	-	↓o	-	-	-	-	↓↓	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	b)	1-3	↑↑	↑:	-	-	↓-	-	-	-	-	↓↓o	↑	-	8-10	↓	↓:	-	-	↑-	-	-	-	-	↓↓o	↑			
	B	1-3	↑↑	↓	↑	↑	-	+0	↓	↓	↑	-	↑	↓	15-17	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	-	↑↑o	↓	↑	↑	-	↓			

4.5.2. Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie (Tab.XIVa-b)

Neben den zwei polygraphischen Studien wurde die Wirkung von Temazepam in sieben klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie getestet. Die Studien XIVA und XIVB/Tab.XIVa wurden im Doppelblind-parallel-Verfahren durchgeführt. Die übrigen fünf hatten offenen Charakter.

Die Anzahl der untersuchten Personen schwankte zwischen 50 und 12350. Altersangaben wurden nur in drei Untersuchungen gemacht. Die Spanne reichte von 18 bis 84 Jahren.

Fünf Studien untersuchten die Kurzzeitwirkung von Temazepam über vier bzw. sieben Nächte. In den Untersuchungen XIVD und XIVC/Tab.XIVa betrug die Therapiedauer zwei bzw. zwölf Wochen.

Die Dosis war in den Studien XIVA und XIVB/Tab.XIVa auf 30 mg festgelegt, in den Studien XIVF und XIVG/Tab.XIVa bestand die Wahlmöglichkeit zwischen 40 und 60 mg. In den übrigen drei Untersuchungen konnten die Probanden zwischen 10, 20 und 30 mg wählen.

Mit Ausnahme von Studie XIVB/Tab.XIVb genügte als Auswahlkriterium die Angabe von Ein- bzw. Durchschlafstörungen. In der Untersuchung XIVB/Tab.XIVb wurde eine Einschlafdauer von mindestens 30 Minuten, eine Gesamtschlafzeit von höchstens sechs Stunden und eine

Aufwachshäufigkeit von mehr als ein Mal gefordert.

Als statistische Auswertungsmethode wurde in Studie XIVB/Tab.XIVb die Varianzanalyse herangezogen. Studie XIVA/Tab.XIVb enthielt keine Angaben über das Auswertungsverfahren. Die Ergebnisse der anderen fünf Studien wurden nur prozentual aufgeschlüsselt.

Den höchsten Gültigkeitswert und die größte Aussagekraft hatten die Studien XIVA und XIVB/Tab.XIVa aufgrund ihrer Doppelblind-parallel-Methodik und wegen der Angabe von statistischen Signifikanzgraden. Die beiden Kurzzeitstudien können als wertvolle Ergänzung zu den zwei polygraphischen Untersuchungen angesehen werden.

Die Ergebnisse zeigen, daß 30 mg Temazepam unter Kurzzeiteinnahme sowohl als Ein- als auch als Durchschlafmittel sehr wirksam sind.

Alle ermittelten Schlafparameter waren statistisch signifikant. Auffällig war, daß der Signifikanzgrad für die Gesamtschlafzeit mit $p \leq 0,05$ in beiden Studien niedriger war als für alle übrigen mit $p \leq 0,01$. Die Einschlafdauer war verkürzt, die Häufigkeit des nächtlichen Erwachens herabgesetzt, die Gesamtschlafzeit verlängert, die Gesamtschlafqualität, sowie das Schlafverhalten in den Morgenstunden verbessert. Ein Nachwirken des Medikamentes am Morgen, von den Probanden in Form von Schläfrigkeit und Abgeschlagenheit registriert, wurde nicht beobachtet. In Studie XIVA fühlten sich die

Untersuchungspersonen unter Temazepam sogar ausgeruhter als unter Placebo.

Die Untersuchungspersonen beider Studien hatten vor der Temazepamtherapie eine Großzahl verschiedener Hypnotika zur Behandlung ihrer Schlafstörung eingenommen. Die häufigsten Schlafmittel waren Diazepam und Flurazepam. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wurde als befriedigend bis gut eingestuft. Ein Vergleich des Schlafverhaltens unter Temazepam und der Prämedikation ergab eindeutige und statistisch signifikante Vorteile für die Temazepamtherapie. Unter Placebo wurde der Schlaf signifikant schlechter beurteilt.

Die übrigen fünf klinischen Studien muß man in bezug auf ihre Validität kritisch betrachten. Es handelt sich um offene Untersuchungen in der Allgemeinpraxis. Die meisten Patienten kamen mit einer Schlafmittelprämedikation zum Arzt. Eine "wash out-Zeit", das heißt eine Übergangsphase, in der es zu einer vollständigen Ausscheidung des vorher eingenommenen Hypnotikums kommt, war nur selten gegeben. Die Eliminationshalbwertszeiten der am meisten eingenommenen Schlafmittel Nitrazepam und Flurazepam betragen jedoch 18 bis 34 Stunden bzw. 2 bis 4 Tage. Deswegen war eine Beeinflussung der Ergebnisse durch vorher eingenommene Schlafmittel während der ersten Untersuchungs Nächte nicht ausgeschlossen.

In den Studien XIVC bis XIVE/Tab.XIVA betrug die Temazepamdosis je nach Wahl maximaler Wirksamkeit 10 bis 30 mg.

In Fowlers 12wöchiger Langzeitstudie (XIVC/Tab.XIVb) beantworteten 90,9 % der 147 Probanden die Frage nach dem therapeutischen Wirkungsgrad mit sehr gut und gut.

In Studie XIVD/Tab.XIVa sind die Ergebnisse einer sehr breiten Temazepamuntersuchung zusammengefaßt. Von 12350 Patienten, die das Medikament zwei Wochen lang einnahmen, waren 80 % von der schlaffördernden Wirkung überzeugt. 92 % von 3062 Patienten gaben nach 12wöchiger Therapie ein positives Urteil ab. Sowohl in der Mittellang- als auch in der Langzeitstudie war die 20 mg Dosis die am meisten bevorzugte.

Harry wertete in Studie XIVE/Tab.XIVa die Ergebnisse einer sieben Nächte dauernden Kurzzeituntersuchung mit 804 schlafgestörten Patienten aus. Temazepam wirkte auf alle erfragten Schlafparameter positiv. Die Mehrheit der Patienten berichtete über leichtes Einschlafvermögen, große Schlaftiefe, seltenes Erwachen und Ausgeruhtheit am Morgen. Prozentangaben sind in der Tabelle XIVb aufgeführt. Wie in Studie XIVD war die meistgewählte Temazepamdosis 20 mg.

In Sussmans (XIVF/Tab.XIVa) und Moons (XIVG/Tab.XIVa) sieben Nächte dauernden Studien wurden an Patienten, die vorher 10 bis 30 mg Temazepam ohne Erfolg auf Schlafverbesserung eingenommen hatten, Dosierungen von 40 bis 60 mg getestet. Die Wahl der Dosishöhe lag im Ermessen der Patienten.

Während in Studie XIVF 70 Patienten 40 mg Temazepam

und 34 Patienten 60 mg bevorzugten, wählten in Studie XIVG 35 Patienten 40 mg und 16 Patienten 60 mg Temazepam. Unter den Patienten, die die Dosis auf 60 mg steigerten, befanden sich viele, die lange Zeit mit Barbituraten behandelt wurden.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß die Mehrheit der Patienten positive Schlafveränderungen feststellte. Die Einschlafdauer, die Schlafqualität und das Befinden am Morgen wurden besser beurteilt als vor Therapiebeginn. Prozentuale Angaben sind der Tabelle XIVb zu entnehmen. Die Resultate sind statistisch nicht abgesichert.

Auffällig waren geringere Schlafverbesserungen unter 60 mg Temazepam gegenüber der niedrigeren 40 mg Dosis. Jedoch deutet die hohe Rate an Barbituratprämedikation in der 60 mg Gruppe auf einen höheren Schlafstörungsgrad oder gesteigerte Medikamentenabhängigkeit und damit auf Wirkungsverluste hin.

Im Vergleich mit früheren Hypnotika, zum Beispiel Nitrazepam, waren 40 und 60 mg Temazepam in beiden Studien überlegen.

Mögliche Nebenwirkungen wurden in neun Studien beschrieben. Die beiden Doppelblind-parallel-Untersuchungen (XIVA und XIVB) zeigten, daß in Auftrittshäufigkeit und Breite der beobachteten Nebenwirkungen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Temazepam und Placebo bestehen.

In den fünf offenen Studien fehlte die Placebovergleichsbedingung, wodurch die Gültigkeit der angegebenen Nebenwirkungen eingeschränkt wurde.

Am häufigsten klagten die Probanden über Kopfschmerzen, trockenen Mund, Nervosität, Alpträume, Verstopfung, Schwindel, Reizbarkeit, Niedergeschlagenheit, Übelkeit, Verwirrung und Hautausschläge. Die Auftrittshäufigkeit war sehr gering, der Intensitätsgrad mit wenigen Ausnahmen milde.

Ein Hang-over-Effekt mit starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens am Tag wurde nur in wenigen Fällen beobachtet.

Tab. XIVa: T E N A Z E P A M

	Autor	Dosis	klinische Untersuchungen ohne Polygraphie			
			Methode	Untersuchungsgang	Prob.: Geschlecht	Alter
A	Heffron, W.A. et al. 1979 (42)	30 mg	doppel- blind parallel	29 Prob. T 26 Prob. Pl	55	20m/35w -
B	Fillington, J.M. 1979 (28)	30 mg	doppel- blind parallel	25 Prob. T 25 Prob. Pl	50	-
C	Fowler, K. 1977 (32)	10-30 mg nach Wahl	offen	147 Prob. T	147	42m/105w
D	Fowler, K. 1980 (31)	10-30 mg nach Wahl	offen	12350 Prob. T, 2 Wo 3062 Prob. T, 3 Mo	12350 3062	20-84 J.
E	Harry, A. et al. 1978 (35)	20-30 mg nach Wahl	offen	1.-2.N.: 20mg 3.-5.N.: 10-20-30mg nach Wahl	804	2 Wo. 3 Mo. 7 N.
F	Sussman, H. 1979 (105)	a) 40 mg b) 60 mg	offen	1.N.: 40mg 2.-7.N.: 20-40-60mg nach Wahl	134	-
G	Moon, I. et al. 1979 (79)	a) 40 mg b) 60 mg	offen	1.N.: 40mg 2.-7.N.: 20-40-60mg nach Wahl	70	-

Prob.: Probanden
m: männlich
w: weiblich

T.: Tage
Wo.: Wochen
Mo.: Monate

T: Temazenam
Pl: Placebo

4.6. Flunitrazepam (Tab. XVa-d)

Flunitrazepam wurde in sieben polygraphischen Studien auf seine Wirksamkeit getestet.

Alle Untersuchungen erfolgten im Doppelblind-cross-over-Verfahren.

Während sechs Studien die Kurzzeitwirkung über drei bis sieben Therapienächte untersuchten, erstreckte sich eine Langzeitstudie (XVB/Tab.XVa) über 28 Therapienächte.

Das Schlafverhalten nach Absetzen des Medikamentes wurde in jeweils drei Entzugsnächten untersucht, in Studie XVB/Tab.XVa zusätzlich 13 bis 15 Nächte nach Medikamentenentzug.

Die Testdosis betrug mit Ausnahme von zwei Studien 2 mg. In den Studien XVA,a und XVE/Tab.XVa wurde 1 mg Flunitrazepam getestet.

Die Probandenzahl schwankte zwischen sechs und zwölf Personen. Der Jüngste war 22, der Älteste 69 Jahre alt.

Als Schlafstörungskriterien wurden subjektive Probandenaussagen herangezogen. Die Gesamtschlafzeit durfte 6,5 Stunden nicht überschreiten.

Neben den objektiven Messungen wurde das subjektive Schlafempfinden mit Hilfe von Fragebögen festgehalten.

Die Ergebnisse der Kurzzeitwirkung nach den ersten drei Therapienächten waren größtenteils statistisch signifikant. Die Einschlafdauer war in allen Studien

deutlich verkürzt, um 61 % (XVA,b/Tab.XVc), 48 % (XVA,c/Tab.XVc), 22 % (XVB/Tab.XVc), 61 % (XVC/Tab.XVc) und 52 % (XVD/Tab.XVc).

Die Wachzeit nach dem Einschlafen ging um 61 % (XVA,b/Tab.XVc), 56 % (XVA,c/Tab.XVc), 50 % (XVB/Tab.XVc) und 19 % (XVD/Tab.XVc) zurück.

Auch die Anzahl nächtlichen Erwachens war ausnahmslos verringert, um 29 % (XVA,b/Tab.XVc), 47 % (XVA,c/Tab.XVc), 32 % (XVB/Tab.XVc) und 63 % (XVC/Tab.XVc).

Die errechneten Prozentzahlen für die Verkürzungen der Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen und Aufwachhäufigkeit sind nicht miteinander vergleichbar, da die Ausgangswerte für die drei Schlafparameter in den verschiedenen Studien zum Teil sehr starken Schwankungen unterlagen.

Dennoch zeigen alle Untersuchungen übereinstimmend, daß 2 mg Flunitrazepam in der Kurzzeittherapie bis zu drei Nächten sowohl bei Ein- als auch bei Durchschlafstörungen sehr wirksam sind.

In Studie XVA/Tab.XVc wurde nach sieben Therapienächten ein geringer Wirkungsverlust gegenüber den ersten drei Medikamentennächten deutlich.

Die Einschlafdauer nahm von 17,7 auf 22,8 Minuten, die Wachzeit nach dem Einschlafen von 17,8 auf 20,9 Minuten und die Aufwachhäufigkeit von 15,6 auf 17 Mal zu.

Die gemessenen Werte lagen jedoch weiterhin signifikant über Vergleichsnachtniveau.

Nach zweiwöchiger Therapie war der Wirkungsverlust noch ausgeprägter (XVB/Tab.XVc). Die Meßwerte unterschieden sich nicht mehr signifikant von den Vergleichswerten unter Placebo.

Die Verkürzung der Wachzeit nach dem Einschlafen betrug nur noch 20 % gegenüber 50 % nach drei Medikamentennächten. Die Werte für die Aufwachhäufigkeit gleichen denen vor Therapiebeginn.

Nach vierwöchiger Medikamenteneinnahme waren die Unterschiede gegenüber den Vergleichsnächten nur noch sehr gering (XVB/Tab.XVc).

Die Wachzeit nach dem Einschlafen war nur um 6 % gegenüber den Vergleichsnächten verkürzt.

Die Meßwerte für die Einschlafdauer und Aufwachhäufigkeit unterschieden sich nicht von denen während der Vergleichsnächte.

Mit Ausnahme der Studien XVA,c und XVE/Tab.XVd war das Schlafverhalten während der Entzugsnächte schlechter als vor Beginn der Medikamenteneinnahme. Zwei Wochen nach Flunitrazepamentzug waren die Meßwerte wieder auf Vergleichsnachtniveau zurückgegangen (XVB/Tab.XVd).

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien ergab folgendes Bild.

Stadium 1 wurde in allen Studien deutlich verkürzt, von 4,1 % auf 1,3 % (XVA,b/Tab.XVc), von 4,9 % auf 2,1 % (XVA,c/Tab.XVc) und von 4 % auf 2 % (XVB/Tab.XVc). In Studie XVC/Tab.XVc war die Reduzierung bei einem überdurchschnittlich hohen Ausgangswert von 12,7 % auf

9 % geringer.

Der prozentuale Anteil von Stadium 3 wurde ebenfalls stark vermindert, von 10,5 % auf 4,3 % (XVA,b/Tab.XVc), von 8,4 % auf 4,7 % (XVA,c/Tab.XVc) und von 8,3 % auf 1,5 % (XVB/Tab.XVc).

2 mg Flunitrazepam unterdrückten Stadium 4 nahezu vollständig. In Studie XVA,b/Tab.XVc betrug der Anteil am Gesamtschlaf nur noch 0,1 %, in Studie XVA,c/Tab.XVc 0,3 % und in Studie XVB/Tab.XVc war Stadium 4 im Schlafpolygramm nicht mehr nachweisbar.

In allen vier Studien war Stadium 2 kompensatorisch verlängert, von 56,1 % auf 70,1 % (XVA,b/Tab.XVc), von 59,8 % auf 73,9 % (XVA,c/Tab.XVc), von 62,2 % auf 74,5 % (XVB/Tab.XVc) und von 38,5 % auf 45,4 % (XVC/Tab.XVc).

Der REM-Schlaf wurde in drei Untersuchungen signifikant unterdrückt. Nur in Studie XVC/Tab.XVc lagen die Werte über Vergleichsnachtniveau.

Eindeutige Anzeichen für ein REM-Rebound nach Medikamentenentzug waren nicht festzustellen. Der REM-Schlaf war jedoch in allen Studien geringfügig verlängert. Die ermittelten Meßwerte erreichten keine statistische Signifikanz.

Die anhand der Fragebögen ermittelten subjektiven Ergebnisse stimmten mit den objektiv gemessenen überein.

Unter Kurzzeiteinnahme waren Einschlafdauer, Aufwachhäufigkeit, Gesamtschlafzeit und Schlafqualität

signifikant verbessert.

Nach zwei bzw. vier Therapiewochen stellten die Probanden Wirkungsverluste fest.

Nach Absetzen des Medikamentes beobachteten sie eine Schlafverschlechterung.

In zwei Kurzzeitstudien über drei (XVE/Tab.XVa) bzw. sieben (XVA,a/Tab.XVa) Medikamentennächte wurde die Wirkung von 1 mg Flunitrazepam untersucht.

In Studie XVA,a/Tab.XVc waren alle Schlafparameter während der ersten drei Therapienächte leicht gegenüber den Placebonächten verbessert. Jedoch schon nach fünf Nächten waren die Meßwerte auf Vergleichsnachtniveau zurückgegangen.

In Studie XVE/Tab.XVc, die nur die Kurzzeitwirkung während der ersten drei Nächte untersuchte, waren Einschlafdauer, Wachzeit nach dem Einschlafen und Gesamtwachzeit deutlich verbessert.

In beiden Studien wurde in der frühen Absetzphase eine Schlafverschlechterung nachgewiesen.

Auch die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien war ähnlich wie unter der 2 mg Dosis.

Die Stadien 1, 3 und 4 waren stark verkürzt, Stadium 2 verlängert.

Der REM-Schlaf reduzierte sich unter 1 mg Flunitrazepam von 26 % auf 24,1 %. Ein REM-Rebound lag nicht vor.

Zwischen subjektiven und objektiven Ergebnissen waren keine Unterschiede.

In allen Untersuchungen mit 1 und 2 mg Flunitrazepam wurde ein leichter Hang-over-Effekt am Tag beobachtet.

In der Langzeitstudie XVB traten in vier Fällen Kopfschmerzen, zweimal Koordinationsstörungen und einmal Verwirrungszustände auf.

Alle beschriebenen Nebenwirkungen waren geringen Grades.

Tab.XVa:

F L U N I T R A Z E P A M

klinische Untersuchungen mit Polygraphie

Autor	Dosis	Methode	Untersuchungsgang				Prob.: Geschl. Alter		
			Anpass.N.	Vergl.N.	Medika.N.	Absetz.N.			
A Bixler, E.O. et al. 1977 (7)	a) 1mg	doppel-	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5-11 SL	12-14 SL-Pl	12	-	22-55 J.
	b) 2mg	blind	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5-11 SL	12-14 SL-Pl	4	-	25-48 J.
	c) 2mg	crossover	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5- 7 SL	8-10 SL-Pl	12	-	22-52 J.
B Scharf, M.B. et al. 1979 (98)	2mg	doppel-	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5- 7 SL	33-35 SL-Pl	6	-	29-55 J.
		blind	15 SL-Pl		8-14 -	36-43 -			Ø 42 J.
		crossover			16-18 SL	45-47 SL-Pl			
C Cerone, G. et al. 1974 (16)			29 SL-Pl		19-28 -				
			44 SL-Pl		30-32 SL				
	2mg	doppel-	1 SL-Pl	2- 3 SL-Pl	4- 6 SL	7- 8 SL-Pl	6	-	Ø 43 J.
D Kales, A. et al. 1973 (57)		blind							
		crossover							
	2mg	doppel-	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5- 7 SL	8-10 SL-Pl	4	-	-
E Kales, A. et al. 1973 (57)		blind							
		crossover							
	1mg	doppel-	1 SL-Pl	2- 4 SL-Pl	5- 7 SL	8-10 SL-Pl	4	-	-
		blind							
		crossover							

SL: Schlaflabor

-: zu Hause

Pl: Placebo

Fl: Flunitrazepam

m: männlich

w: weiblich

Tab. xVb: F L U N I T R A Z E P A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Dauer</u>	<u>Auswahlkriterien</u>	<u>Ausschlußkriterien</u>	<u>Zusatzbedingungen</u>	<u>stat. Auswertungsmethoden</u>
A a) 14N. b) 14N. c) 10N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente	Friedman-Test
B 47 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6,5 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente	Friedman-Test
C 8 N.	keine Angaben	keine Angaben	kein Tagschlaf keine Stress- situationen keine zusätzlichen Medikamente	t-Test (unverb. Stichproben), Welch's Test
D 10 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Hypnotika während der letzten 3 Mon.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol	keine Angaben
E 10 N.	subj.: ED > 45 Min. GSZ < 6 Std.	körperl. Erkrank. psychiatr. Erkrank. Hypnotika während der letzten 3 Mon.	kein Tagschlaf norm. Tagesrhyth. keine zusätzlichen Medikamente kein Alkohol	keine Angaben

ED: Einschlafdauer
GSZ: Gesamtschlafzeit
N.: Nächte

Tab.XVc:

F L U N I T R A Z E P A M

klinische Untersuchungen mit PolygraphieKurzzeitwirkungMittellangzeitwirkung

	N. Ed WZN GWZ AH GSZ										I II III IV LS REM REML					I II III IV LS REM REML				
A a) 1-3	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
b) 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
c) 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
B 1-3	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
C 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
D 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
E 1-3	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
B 26-28	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

N.: Nächte

ED: Einschlafdauer

WZN: Wachzeit nach

dem Einschlafen

GWZ: Gesamtwachzeit

AH: Aufwachhäufigkeit

GSZ: Gesamtschlafzeit

I: Stadium I

II: Stadium II

III: Stadium III

IV: Stadium IV

LS: Stadium III + IV

REML: Dauer bis zur

1. REM-Phase

o p < 0,05

- p < 0,01

↓: leichte Verkürzung

↓↓: deutliche Verkürzung

↑: leichte Verlängerung

↑↑: deutliche Verlängerung

+0: keine Veränderung

Tab. Xvd: F L U N I T R A Z E P A M klinische Untersuchungen mit Polygraphie

<u>Abbreitzphase I</u>												<u>Abbreitzphase II</u>													
N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML	N.	ED	WZN	GWZ	AH	GSZ	I	II	III	IV	LS	REM	REML
A																									
a)	1-3	↑↑-	↑↑ ₀	↑↑-	↓	-	↑-	↓	↑	-	+0	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
b)	1-3	↓	↓	↓	↓	-	↓	↑	↓	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
c)	1-3	↓	↓	↓	↑	-	↓	↑	↓	↓	↑	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B	1-3	↑↑-	↑	↑↑ ₀	↑ ₀	↓ ₀	↑	↑↓-	↑	-	↑	↓	13-15	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑-	↓	↑	↑↑	-	↑	↓
C	1-3	↓	-	↓	↑	↑	↑	↓	-	↓↓	↑↑	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D	1-3	↑↑	↑	↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
E	1-3	↓	↓↓	↓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5. Diskussion

Bei kritischer Betrachtung des Auswahlverfahrens der einzelnen Studien und weiterer Faktoren, die die Ergebnisse der Untersuchungen beeinflussen können, wird deutlich, wie schwer es ist, zu einer eindeutigen Beurteilung des Wirkungsverhaltens der vier Benzodiazepine zu kommen.

5.1. Auswahlverfahren

5.1.1. Schweregrad der Insomnie

Mit Ausnahme von fünf polygraphischen Untersuchungen (IVA/Tab.IVb; VC/Tab.Vb; VD/Tab.Vb; XIIIA/Tab.XIIIB; XIIIB/Tab.XIIIB) waren in allen übrigen Studien subjektive Probandenaussagen über Ein- und Durchschlafstörungen als Kriterium für eine Hyposomnie ausreichend.

Welche Bedeutung die Objektivierung der subjektiven Angaben durch das Schlafpolygramm hat, wird aus den folgenden Ergebnissen ersichtlich. Eine Reihe von Autoren beschrieb, daß der Schlafgestörte dazu neigt, die Einschlafdauer und die Gesamtwachzeit überzubewerten, die Gesamtschlafzeit und die Aufwachhäufigkeit zu unterschätzen (6, 43, 46, 78, 102, 106, 114).

Ein Vergleich von 109 subjektiv schlafgestörten Proban-

den mit einer alters- und geschlechtsgleichen Gruppe normal Schlafender zeigte, daß nahezu die Hälfte der über Schlafstörung klagenden Personen ein Schlafprofil aufwies, das dem der gut Schlafenden glich (53, 113).

Von 57 subjektiv Schlafgestörten, die angaben, nachts weniger als fünf Stunden zu schlafen, hatten nur 17,5 % eine objektiv kürzere Gesamtschlafzeit als fünf Stunden, 17,5 % zwischen fünf und sechs Stunden, 54 % zwischen sechs und sieben Stunden und 10,5 % über sieben Stunden. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für die Einschlafdauer (14).

Kales wies nach, daß die Wirkung eines schlaffördernden Mittels proportional zum Schweregrad einer Hyposomie ansteigt (58). Bei den Probanden mit einer Gesamtschlafzeit von weniger als sechs Stunden wurde unter 30 mg Flurazepam eine Steigerung von 42,9 % beobachtet, während der Anstieg einer ursprünglich mehr als sechsstündigen Gesamtschlafzeit nur bei durchschnittlich 9,5 % lag.

Berücksichtigt man, wie groß die Divergenz zwischen subjektiv empfundenen und objektiv gemessenen Schlafstörungen sein kann und in welchem direkten Zusammenhang die Effektivität des Medikamentes und der Schweregrad der Hyposomie stehen, so muß auf die Fehlerquellen mangelnder Objektivierbarkeit der Schlafstörungen in nahezu allen Studien hingewiesen werden.

In keiner polygraphischen Untersuchung wurde vermerkt,

daß nachträglich Probanden aufgrund eines normalen Schlafprofils von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

5.1.2. Alter der Probanden

Wie aus den Tabellen IVa bis XVa hervorgeht, war die Altersbreite der untersuchten Personen in allen Studien sehr groß. Sie reichte von 19 bis 69 Jahren.

Verschiedene Untersuchungen (1, 36, 61, 64, 65) haben gezeigt, daß das physiologische Schlafprofil mit zunehmendem Alter einer Veränderung unterliegt. Im hohen Alter sind Einschlafdauer, Aufwachhäufigkeit und Wachzeit nach dem Einschlafen erhöht, der Tiefschlaf- und REM-Anteil vermindert. Auch die pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente verändern sich stark. Die Aktivität der Leberenzyme nimmt ab. Daraus resultiert eine verzögerte Metabolisierung des Therapeutikums. Eine herabgesetzte Nieren-Clearance führt zu einer Reduzierung der Eliminationsgeschwindigkeit.

In allen Schlafstudien wurden als Ergebnisse Durchschnittswerte aller Probanden ohne Berücksichtigung des Alters angegeben. Da jedoch das Untersuchungskollektiv jeder Studie eine andere Alterszusammensetzung hat, müssen Ergebnisvergleiche unterschiedlicher Studien fehlerhaft sein.

Eine Aufteilung der Probanden in Gruppen geringerer

Altersspanne würde die Vergleichbarkeit erhöhen.

5.1.3. Schlafapnoe und Myoklonie als Ursachen von Schlafstörungen

Schlafapnoe und Myoklonie sind pathologische Syndrome, die in erster Linie das Durchschlafvermögen stören und damit eine Steigerung der Aufwachhäufigkeit hervorrufen.

Da den Untersuchungspersonen diese beiden schlafstörenden Phänomene nicht bewußt sind, können sie vor allem in klinischen Untersuchungen ohne Polygrammkontrolle das Ergebnis verfälschen. Jedoch nur eine polygraphische Studie (IVA/Tab.IVb) berücksichtigte Schlafapnoe und Myoklonie als Ausschlusskriterien.

5.2. Klinische Untersuchungen ohne Polygraphie

5.2.1. Subjektivität der Ergebnisse

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen basieren ausschließlich auf den subjektiven Probandenaussagen.

Wie unterschiedlich ausgeprägt das Urteilsvermögen der Untersuchungspersonen ist, wurde in Abschnitt 5.1.1. beschrieben.

Da einige Schlafparameter zusätzlich anhand von Skalen gewichtet werden mußten, waren die Ergebnisse stark vom Verständnis und Sorgfaltsgrad der Testpersonen abhängig.

5.2.2. Kurzzeitstudien

Die Hyposomnie ist oft ein langandauerndes, chronisches Leiden. Wie die Praxis zeigt, nehmen die meisten Schlafgestörten über Monate oder gar Jahre Hypnotika ein. Im Widerspruch dazu steht die Tatsache, daß die überwiegende Mehrheit aller klinischen Studien nur die Wirksamkeit einer einzigen Nachtdosis oder den Effekt nach ein bis drei Nächten dauernder Kurzzeittherapie untersuchte. Nur eine Studie (IXG/Tab.IXa) erstreckte sich über einen Zeitraum von 14 Nächten. Die Langzeitwirkung ermittelten lediglich vier Untersuchungen (VIE/Tab.VIa; XIIIA/Tab.XIIa; XIVG/Tab.XIVa; XIVD/Tab.XIVa).

Polygraphische Langzeitstudien haben nachgewiesen, daß es bei längerer Medikamenteneinnahme zu Wirkungsverlusten kommen kann.

Aus diesen Gründen können klinische Kurzzeitstudien nur richtungsweisend sein, jedoch keine endgültigen Aussagen treffen.

5.2.3. Beeinflussung der Ergebnisse durch andere Hypnotika

Die meisten Probanden der klinischen Medikamentenstudien wurden vor Beginn der Untersuchung mit Hypnotika aus einer anderen chemischen Gruppe behandelt. Sehr oft beträgt die Eliminationshalbwertszeit dieser Präparate mehrere Tage, so daß erst nach einer längeren Wash-out-Zeit eine Einflußnahme auf den Schlaf ausgeschlossen werden kann.

In der Praxis ist es jedoch nur in wenigen Fällen möglich, eine solche schlafmittelfreie Übergangsphase einzuhalten. Deshalb werden die Ergebnisse oft verfälscht.

Das gleiche Problem ergibt sich in den weitverbreiteten Cross-over-Studien, in denen in mehreren unmittelbar aufeinanderfolgenden Nächten unterschiedliche Substanzen getestet werden.

5.2.4. Keine Untersuchung nach Medikamentenentzug

Mit Ausnahme von drei Studien (VIE/Tab.VIa; IXH/Tab.IXa; XG/Tab.Xa) beschränkten sich alle klinischen Untersuchungen nur auf die Zeit der Medikamenteneinnahme. Das Schlafverhalten nach Absetzen des Präparates wurde nicht untersucht. Ein möglicher Hang-over-Effekt aufgrund einer langen Eliminationshalbwertszeit

oder eine Verschlechterung des Schlafes in der Absetzphase konnte nicht beurteilt werden.

5.2.5. Auswertungsmethode

Ein Vergleich der einzelnen Untersuchungsergebnisse wird dadurch erschwert, daß unterschiedliche statistische Auswertungsmethoden angewandt wurden.

Die Ergebnisse von sechs klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie (IXI/Tab.IXb; XIVC/Tab.XIVb; XIVD/Tab.XIVb; XIVE/Tab.XIVb; XIVF/Tab.XIVb; XIVG/Tab.XIVb) wurden nur prozentual aufgeschlüsselt.

5.3. Klinische Untersuchungen mit Polygraphie

5.3.1. Einfluß exogener Faktoren

Physiologische Untersuchungsformen wie EEG, EOG und EMG muß man als objektiv ansehen, da der Untersucher nur geringen oder keinen Einfluß darauf nehmen kann.

Auf der anderen Seite können exogene Faktoren zur Zeit der polygraphischen Ableitungen auf das Ergebnis Einfluß nehmen. Zu berücksichtigen sind die psychologischen Umstände, unter denen der Proband im Schlaflabor schläft. Je nachdem, welche Erwartungen oder Be-

fürchtungen mit den Untersuchungen verknüpft sind, kann der diagnostische Aufwand beruhigend und therapeutisch wirken oder Angst und dadurch Schlafverschlechterung hervorrufen. Auch die Bedeutung des Verhältnisses zu dem untersuchenden Arzt und dem Pflegepersonal sind nicht zu unterschätzen.

5.3.2. Veränderung der gewohnten Schlafbedingungen

Viele Untersuchungspersonen zweifeln beim ersten Betreten des Schlaflabors daran, unter den ungewohnten Bedingungen und mit Elektroden im Gesicht und auf dem Kopf schlafen zu können. Die Frage, ob die Ergebnisse einer Schlaflaboruntersuchung repräsentativ für den subjektiven Schlaf in normaler Umgebung sein können, ist gerechtfertigt.

Nur in einer Untersuchung wurden die Ableitungsergebnisse derselben schlafgestörten Probanden zu Hause und im Schlaflabor verglichen (50). Einschlafdauer und Durchschlafvermögen waren unter beiden Bedingungen ähnlich. Die Gesamtschlafzeit war im Schlaflabor sogar etwas länger.

Weitere Untersuchungen müßten zeigen, ob dieses Resultat Bestätigung findet.

5.3.3. Untersuchungsablauf

Obwohl Scharf in einer Studie (99) nachgewiesen hat, daß nach einem Schlafintervall zu Hause bei der Rückkehr ins Schlaflabor ein Wiederanpassungseffekt auftritt, wurden nur in vier polygraphischen Untersuchungen (IVA/Tab.IVa; XIIIIA/Tab.XIIIIa; XIIIB/Tab.XIIIB; XVB/Tab.XVb) Readaptationsnächte eingelegt. Die Meßwerte wurden dadurch beeinflusst.

5.3.4. Auswertung

Während in früheren Zeiten die Auswertung der Schlafpolygramme Aufgabe des Untersuchers war, erfolgt neuerdings die Analyse automatisch über Computer.

Williams (113), Moses (80) und Kramer (67) wiesen nach, daß die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verschiedener Untersucher im gleichen Schlaflabor über 90 % betrug.

Monroe (77), Becker (5) und Martin (74) verglichen die Auswertungsergebnisse unterschiedlicher Schlaflabors. Sie stellten eine 60- bis 90%ige Übereinstimmung fest.

Daraus ergibt sich, daß ein Ergebnisvergleich manuell ausgewerteter Schlafpolygramme unterschiedlicher Schlaflabors Fehler möglich macht. Aber auch eine Gegenüberstellung von Computer- und manuellen Auswertungsergebnissen muß man mit Vorbehalt betrachten.

5.3.5. Nacht-zu-Nacht-Reproduzierbarkeit

Kales (47) beschrieb, daß das Schlafprofil des schlafgestörten Probanden von Nacht zu Nacht großen Schwankungen unterliegt. Einschlafdauer, Gesamtwachzeit und prozentualer REM-Anteil machten diese Unterschiede am deutlichsten.

In Kurzzeitstudien kann dieses Verhalten zu einseitiger Beeinflussung führen, während eine große Anzahl von Ableitungsnächten den Fehler korrigieren kann.

5.3.6. Anzahl der Probanden

Da die meisten polygraphischen Untersuchungen nur an wenigen Untersuchungspersonen durchgeführt wurden, konnte für einige Schlafparameter aufgrund des geringen Ergebnismaterials keine statistisch signifikante Aussage gemacht werden.

5.3.7. Einfluß anderer Hypnotika

Ähnlich wie bei den klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie können lang wirksame, prämedizierte Hypnotika die Ergebnisse verfälschen. Wird ein vor der Studie eingenommenes Schlafmittel kurzfristig abgesetzt,

können die Placebovergleichswerte über der persönlichen Norm liegen, wodurch der Studie die wahre Vergleichsgrundlage entzogen wird.

Nur in einigen Untersuchungen wurde auf eine hypnotikafreie Zeit vor Beginn der Ableitungen hingewiesen.

5.4. Resümee

Berücksichtigt man alle oben beschriebenen Fehlerquellen, so wird deutlich, wie kritisch man die Einzelergebnisse betrachten muß. Es ist schwer, zu einer zusammenfassenden Gesamtbeurteilung der therapeutischen Wirksamkeit der einzelnen Benzodiazepine zu kommen.

Obwohl manche Studien auf den ersten Blick miteinander vergleichbar erscheinen, wird eine ausgewogene Gegenüberstellung aufgrund jeweils unterschiedlicher Bedingungen erschwert.

Stehen die Resultate der jeweils spezifischen Untersuchungen nebeneinander, so spiegeln sie gemeinsame Eigenschaften der vier Benzodiazepine wider.

5.5. Kritische Betrachtungen der Medikamentenstudien im Vergleich

5.5.1. Flurazepam - Studien

Sieben polygraphische Untersuchungen testeten die Wirksamkeit von 30 mg Flurazepam; fünf Studien wurden von Kales (IVB, C, D, F, G) und zwei von Dement durchgeführt (IVA und IVE).

Das methodische Vorgehen war bei Kales in den einzelnen Studien nahezu identisch. Als Auswahlkriterien dienten subjektive Probandenaussagen. Die Einschlafdauer durfte nicht weniger als 45 Minuten, die Gesamtschlafzeit nicht mehr als 6 bzw. 6,5 Stunden betragen. Körperlich oder psychiatrisch erkrankte Patienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Nur die Zusatzbedingungen variierten. In Studie IVC/Tab.IVb wurden die Untersuchungspersonen aufgefordert, tagsüber nicht zu schlafen und ihren normalen Tagesrhythmus beizubehalten. In Kales' übrigen vier Untersuchungen (IVB, D, F. G/Tab.IVb) durften außerdem keine weiteren Medikamente und kein Alkohol eingenommen werden.

Die beiden Studien von Dement (IVA, E) unterschieden sich in ihrem Aufbau untereinander, wie auch von Kales' Untersuchungen. Während in Studie IVA/Tab.IVb die Schlafstörung durch zwei vorgezogene Ableitungsnächte objektiviert wurde, genügten in Studie IVE/Tab.IVb die Proban-

ermittelt werden. Eine vollständige Darstellung und
eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen
in dieser Hinsicht wurde die Beziehung von der
Vollständigkeit der Untersuchung, dass eine Vollständigkeit
einer der beiden Voraussetzungen ist. Eine genaue
auf die Vollständigkeit der Untersuchung wurde
in dieser Hinsicht wurde die Vollständigkeit der
eine vollständige Zeit in Bezug auf die Vollständigkeit.
Der Vollständigkeit der Untersuchung ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit und eine
eine in die Vollständigkeit ein.

Die Vollständigkeit der Vollständigkeit und
der Vollständigkeit der Vollständigkeit der Vollständigkeit
der Vollständigkeit ist eine besondere Bedeutung zu.
Die Vollständigkeit der Vollständigkeit von der Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit

Die Vollständigkeit der Vollständigkeit der Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit

Die Vollständigkeit der Vollständigkeit der Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit

Die Vollständigkeit der Vollständigkeit der Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit
eine der beiden Voraussetzungen ist die Vollständigkeit

übrigen Studien die pharmakologischen Untersuchungsergebnisse von Kaplan (63). Danach erreichte Flurazepam aufgrund der Aktivität seines N-Desalkylmetaboliten erst nach 14 Therapienächten sein Wirkungsmaximum. In Studie IVA dagegen, die wegen ihres methodischen Aufbaus eine besondere Wertigkeit besitzt, waren schon nach 14 Nächten Zeichen einer Toleranzentwicklung zu erkennen. Man muß jedoch berücksichtigen, daß nur die Meßwerte für die Gesamtschlafzeit statistisch signifikant waren. Die Mehrzahl der Ergebnisse, unterstützt durch Kaplans pharmakologische Untersuchungen mit Flurazepam, spricht für eine Zunahme der therapeutischen Wirkung von 30 mg Flurazepam bis zur 14. Therapienacht.

Die Langzeitergebnisse nach vier Wochen zeigten übereinstimmend ein Abflachen der Wirkungskurve und somit einen zunehmenden Gewöhnungseffekt.

Nach Absetzen des Medikamentes blieb die therapeutische Wirkung für einige Nächte erhalten, was durch die lange Eliminationshalbwertszeit von Flurazepam zu erklären ist. In zwei Studien (IVA und IVG/Tab.IVe) lagen die Meßwerte 15 Nächte nach Flurazepamentzug weiterhin über Vergleichsnachtniveau.

Der Tiefschlaf, charakterisiert durch die Schlafstadien 3 und 4, wurde ebenso wie Stadium 1 durch 30 mg Flurazepam reduziert. Stadium 2 nahm bei verlängerter Gesamtschlafzeit kompensatorisch zu. Der prozentuale REM-Anteil wurde vermindert. Anzeichen für ein REM-Rebound lagen nicht vor.

Fünf klinische Studien ohne Polygraphie ergänzten die polygraphischen Ableitungsergebnisse. Im Untersuchungsablauf waren keine grundsätzlichen Unterschiede vorhanden.

Die Untersuchungsergebnisse bestätigten im wesentlichen das polygraphisch ermittelte Wirkungsverhalten von 30 mg Flurazepam.

Nur die Langzeitwirkung wurde in der 14 Wochen dauernden Leibowitz-Studie (VIE/Tab.VIb) unterschiedlich beschrieben. Im Gegensatz zu den polygraphischen Ableitungsergebnissen stellten die Untersuchungspersonen nach Langzeiteinnahme von 30 mg Flurazepam keine Wirkungsverluste fest. Da dieses Resultat alleine drei polygraphischen Ergebnissen gegenübersteht und nur auf subjektiven Probandenaussagen basiert, muß man dem polygraphischen Ergebnis einer Toleranzentwicklung in der Langzeittherapie die größere Bedeutung beimessen.

Alle klinischen und einige polygraphische Untersuchungen ermittelten mit Hilfe von Fragebögen das Befinden der Probanden am Morgen während der Flurazepamtherapie. Die meisten Untersuchungspersonen klagten über Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Eine dämpfende und leistungsmindernde Wirkung nach vorabendlicher Flurazepameinnahme stellte auch eine Reihe von Untersuchungen fest, die sich mit Stimmung, psychomotorischer Fähigkeit, sowie kognitiven und motorischen Leistungen am Morgen beschäftigten. Eine Überhangwirkung

von 30 mg Flurazepam über die eigentliche Schlafphase hinaus und somit eine Leistungsbeeinträchtigung am Tag sind unumstritten.

In den Studien VIA, B, C, D/Tab.VIb wurde an denselben Untersuchungspersonen eine mögliche Dosisabhängigkeit überprüft. 15 mg und 30 mg waren in Doppelblind-Untersuchungen die Testdosen. Mit Ausnahme von Studie VIB/Tab.VIb, in der keine Wirkungsunterschiede festzustellen waren, war die 30 mg der 15 mg Dosis überlegen. Die ermittelten Unterschiede waren jedoch meist sehr gering. Sie erreichten nur in Studie VID/Tab.VIb, in der 15 mg Flurazepam dem Placebo ausnahmslos unterlegen waren, statistische Signifikanz.

Die gute therapeutische Wirkung der 15 mg Dosis wurde auch in den beiden polygraphischen Untersuchungen deutlich. 15 mg Flurazepam waren dem Placebo in allen Schlafparametern mit statistischer Signifikanz überlegen.

Eine klinische Untersuchung mit und eine ohne Polygraphie testeten die Wirkung von 15 mg Flurazepam auf das Schlafverhalten geriatrischer Probanden älter als 65 Jahre.

Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, daß 15 mg Flurazepam bei Alterspatienten unter Kurzzeiteinnahme Ein- und Durchschlafstörungen verbessern.

Die Langzeitwirkung wurde nur in der Studie XIIA/Tab.XIIb geprüft. Ein Vergleich der wöchentlichen Er-

gebnisse ergab keine signifikanten Unterschiede. Es wurde keine Toleranzentwicklung nach vierwöchiger Therapie beobachtet. Da jedoch eine Bestätigung dieses Ergebnisses durch objektive polygraphische Untersuchungen fehlt, ist eine endgültige Beurteilung der Langzeitwirkung von 15 mg Flurazepam in dieser Altersgruppe nicht möglich.

5.5.2. Triazolam - Studien

Vier verschiedene Autoren führten in sechs polygraphischen Studien Untersuchungen mit 0,5 mg Triazolam bis zu maximal 21 Therapienächten durch (VIIA bis F).

Methode, Untersuchungsgang, Anzahl der Probanden, Ausschlusskriterien und Zusatzbedingungen stimmten im wesentlichen überein.

Lediglich die Auswahlkriterien für die Schlafstörung variierten. Während in den Studien VIIA, E, F/Tab.VIIb die Mindesteinschlafdauer 30 Minuten betrug, wurden in den Studien VIIB, C, D/Tab.VIIb 45 Minuten als untere Grenze gefordert. Der Einschlafstörungsgrad der untersuchten Personen war in den verschiedenen Studien uneinheitlich.

Eine Gegenüberstellung der Ableitungsergebnisse zeigte jedoch keine direkte Abhängigkeit der Triazolamwirkung vom Ausmaß der Einschlafstörung der Probanden.

Die Resultate der einzelnen Untersuchungen waren sowohl in sich, als auch im Vergleich untereinander nicht einheitlich.

Übereinstimmung wurde nur in der Beurteilung der Kurzzeitwirkung von 0,5 mg Triazolam während der ersten drei Therapienächte erzielt. Alle Schlafparameter waren deutlich gegenüber den Vergleichsnächten verbessert. Eine Ausnahme bildete die Gesamtschlafzeit, die nur leicht verlängert war.

Das Schlafverhalten nach 14 Nächten wurde sehr unterschiedlich beschrieben. Während in den beiden Kales-Studien VIIC und VIID/Tab.VIIc eine Schlafverschlechterung gegenüber den ersten drei Medikamentennächten überwog, kam es in den Studien VIIE und VIIF/Tab.VIIc nach zwei- bzw. dreiwöchiger Therapie zu einer Wirkungssteigerung von Triazolam. Aber selbst innerhalb der einzelnen Studien zeigten die Schlafparameter gegensätzliche Entwicklungen.

Auch nach Absetzen von 0,5 mg Triazolam war kein einheitliches Schlafverhalten festzustellen. In den Studien VIIA und VIIF/Tab.VIID wurde eine Überhangwirkung während der ersten Entzugsnächte beobachtet. In den Studien VIIB, C, D/Tab.VIID dagegen schliefen die Untersuchungspersonen in der Absetzphase wesentlich schlechter als unter Placebovergleichsbedingungen.

Der Tiefschlaf wurde unter Triazolam nur in einer Studie (VIID/Tab.VIIc) deutlich verkürzt. In Studie

VIIB/Tab.VIIc lagen die Werte nur geringfügig unter Vergleichsnachtniveau. Die Studien VIIA, E, F/Tab.VIIc stellten sogar eine Verlängerung des Tiefschlafes fest. Stadium 1 war in allen Untersuchungen eindeutig verkürzt, Stadium 2 bis zu 50 % verlängert.

Der REM-Schlafanteil nahm in allen sechs Studien unter Triazolam ab. Es wurde kein REM-Rebound Phänomen nach Medikamentenentzug beschrieben.

Neun klinische Triazolam-Studien ohne Polygraphie mit Dosierungen von 0,25 bis 1 mg gaben weitere Aufschlüsse über die Wirkung des Medikamentes.

Mit Ausnahme der Studien IXG und IXH beschäftigten sich alle übrigen nur mit der Kurzzeitwirkung. Triazolam war in allen erfragten Schlafparametern während der ersten sieben Therapienächte wirksamer als Placebo.

Nach 2 (IXG/Tab.IXb) bzw. 14 Wochen (IXH/Tab.IXb) stellten die Probanden keine Wirkungsverluste fest.

In fünf Untersuchungen wurde über gelegentliche Schläfrigkeit und Abgeschlagenheit am Morgen berichtet. In den übrigen vier trat keine Hang-over-Symptomatik auf.

Nur die Kurzzeitwirkung von 0,5 mg Triazolam wurde in allen polygraphischen und nicht polygraphischen Studien einheitlich positiv beurteilt. Die Angaben über die Mittellangzeitwirkung und das Schlafverhalten in der Medikamentenabsetzphase waren widersprüchlich. Wirkungsverluste und Wirkungssteigerung nach zwei bis drei Therapiewochen standen sich ebenso gegenüber wie Schlaf-

verschlechterung und Fortbestand der Schlafverbesserung in der Absetzphase. Selbst innerhalb einer Studie zeigten die Schlafparameter gegensätzliche Entwicklungen.

Da keine wesentlichen Unterschiede im Untersuchungsablauf der Studien festzustellen waren, war auch keine Wertung der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Aussagekraft möglich.

Weitere polygraphische Untersuchungen mit 0,5 mg Triazolam sind nötig, um genauere Angaben über das Wirkungsverhalten nach Mittellangzeiteinnahme und in der Absetzphase machen zu können.

In der polygraphischen Untersuchung VIIIB und den beiden Untersuchungen ohne Polygraphie VIIID und IXE, in denen an denselben Probanden unterschiedliche Triazolamdosierungen getestet wurden, wurde eine Zunahme der Triazolamwirkung mit ansteigender Dosis beobachtet.

In der offenen Studie IXI/Tab.IXa war den Probanden freigestellt, bei mangelnder Wirkung die Anfangsdosis von 0,25 mg auf 0,5 mg zu steigern. Die Mehrheit der Untersuchungspersonen beurteilte das Schlafverhalten unter 0,25 mg Triazolam als zufriedenstellend.

Zwei Studien ohne Polygraphie über 2 (XIIB/Tab.XIIa) bzw. 28 (XIIIA/Tab.XIIa) Therapienächte untersuchten die Wirkung von 0,125 mg (XIIB/Tab.XIIa) und 0,25 mg (XIIIA/Tab.XIIa) Triazolam an geriatrischen Untersuchungskollektiven.

Die angewandte Methodik war unterschiedlich. Die Langzeitstudie wurde im Doppelblind-parallel-, die Kurzzeitstudie im Doppelblind-cross-over-Verfahren durchgeführt. Danach stimmten die erzielten Ergebnisse überein.

Triazolam verbesserte nach Aussage der Probanden in beiden Dosierungen alle erfragten Schlafparameter. Nur die Aufwachhäufigkeit und das Befinden am Morgen unter 0,125 mg Triazolam waren nicht statistisch signifikant.

Die Untersuchungspersonen beobachteten während der vierwöchigen Medikamenteneinnahme keine Wirkungsverluste (XIIIA/TablXIIb). Die polygraphischen Triazolam-Studien zeigten Differenzen in den Auswahlkriterien, die Studien ohne Polygraphie in Aufbau und Methodik. Dadurch könnten die weit auseinanderweichenden Ergebnisse zu erklären sein. Jedoch auch bei der Gegenüberstellung vergleichbarer Untersuchungen waren die Resultate widersprüchlich. Selbst die Schlafparameter innerhalb einer Studie zeigten gegensätzliche Entwicklungen. Die meist nur wenige Therapienächte dauernden klinischen Studien ohne Polygraphie können nur als ungleichwertige Ergänzung zu den polygraphischen Untersuchungen angesehen werden. Das weite Ergebnisspektrum kann dadurch jedoch nicht weiter eingengt und präzisiert werden.

Weitere polygraphische Langzeitstudien müssen den Aussagewert der einzelnen Resultate verdeutlichen und die

therapeutische Wirkung von Triazolam näher beschreiben.

5.5.3. Vergleichsstudien: Flurazepam - Triazolam

Eine polygraphische und fünf Untersuchungen ohne Polygraphie prüften die Wirkung von 30 mg Flurazepam und 0,5 mg Triazolam im direkten Vergleich.

Während das Polygramm keine Wirkungsunterschiede zwischen beiden Benzodiazepinen in der Kurzzeittherapie erkennen ließ, beurteilten die Probanden in den klinischen Studien ohne Polygraphie 0,5 mg Triazolam als wirksameres Ein- und Durchschlafmittel als 30 mg Flurazepam.

Das methodische Vorgehen war in den fünf klinischen Untersuchungen ohne Polygraphie unterschiedlich.

Drei Studien (XA, B, C/Tab.Xa) wurden im Doppelblind-parallel-Verfahren durchgeführt. Die therapeutische Wirkung von Flurazepam und Triazolam wurde in zwei getrennten Untersuchungsgruppen getestet. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse aus der Flurazepam- und Triazolamgruppe war die Grundlage für den direkten Wirkungsvergleich der beiden Benzodiazepine. Auch wenn die Zusammensetzung der beiden Gruppen nach Alter und Geschlecht nur geringe Differenzen aufwies, konnten individuelle Faktoren der einzelnen Untersuchungspersonen, die das Ergebnis stark beeinflussen können, nicht

berücksichtigt werden. Deshalb muß die Doppelblind-parallel- der Doppelblind-cross-over-Methode unterlegen sein.

Die beiden klinischen Studien ohne Polygraphie XD und XE/Tab.Xa wurden ebenso wie die polygraphische Studie VD/Tab.Va im Doppelblind-cross-over-Verfahren durchgeführt. An demselben Probandenkollektiv wurde sowohl die Wirkung von 30 mg Flurazepam als auch die von 0,5 mg Triazolam untersucht. Die Objektivierbarkeit der Ergebnisse wurde dadurch deutlich erhöht.

Vor allem zwei Faktoren begünstigten die Gültigkeit der polygraphischen Cross-over-Ergebnisse gegenüber den Resultaten der Studien ohne Polygraphie. Während sich die nicht polygraphischen Studien (XD und XE/Tab.Xa) auf jeweils eine Untersuchungsnacht mit 0,5 mg Triazolam und 30 mg Flurazepam beschränkten, betrug die Untersuchungsdauer für jedes der beiden Medikamente in der polygraphischen Studie vier Nächte. In den Studien ohne Polygraphie folgten die beiden Untersuchungs Nächte unter unterschiedlicher Medikation unmittelbar aufeinander. Berücksichtigt man jedoch die lange Eliminationshalbwertszeit von Flurazepam, so mußte es zu einer Verfälschung der Ergebnisse kommen. In der polygraphischen Studie dagegen lag zwischen den Flurazepam- und Triazolamnächten ein Intervall von sieben Nächten ohne Medikamenteneinnahme.

In einer Reihenfolge der Wertigkeit aller Vergleichs-

studien muß die polygraphische Studie VD aus oben genannten Gründen an erster Stelle stehen, gefolgt von den beiden Cross-over-Studien ohne Polygraphie XD und XE und schließlich den drei klinischen Parallel-Studien ohne Polygraphie XA, XB und XC.

In der polygraphischen Studie VD/Tab.Vc und der Cross-over-Studie ohne Polygraphie XE/Tab.Xb waren keine Wirkungsunterschiede zwischen 30 mg Flurazepam und 0,5 mg Triazolam bei Kurzzeiteinnahme festzustellen. In den vier übrigen klinischen Studien ohne Polygraphie war Triazolam dem Flurazepam an Effektivität überlegen.

Nach genauer Betrachtung der methodischen Verfahren aller Vergleichsstudien und deren Wertigkeit muß man zu dem Schluß kommen, daß zwischen 0,5 mg Triazolam und 30 mg Flurazepam keine eindeutigen Wirkungsunterschiede in der Kurzzeittherapie bestehen.

Nach Absetzen von Flurazepam hielt der therapeutische Effekt in abgeschwächter Form an. Nach Triazolamentzug kam es zu einer Schlafverschlechterung gegenüber der Placebovergleichsphase.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Grad und Breite der aufgetretenen Nebenwirkungen registriert.

Wurde Triazolam niedriger als 0,5 mg dosiert, so war es in seiner Wirkung 30 mg Flurazepam unterlegen (XF/Tab.Xb und XIH/Tab.XIb). 0,8 und 1 mg Triazolam dagegen waren bei Ein- und Durchschlafstörungen wirksamer als 30 mg Flurazepam. 15 mg Flurazepam zeigten in allen

Schlafparametern einen geringeren Wirkungsgrad als Triazolam in einer Dosierung von 0,25 bis 1 mg.

5.5.4. Temazepam - Studien

Beide polygraphische Untersuchungen mit 30 mg Temazepam (XIIIIA,b und XIIIB) erfüllten in hohem Maße die Forderungen nach Gültigkeit und Aussagekraft.

Die Untersuchungsdauer erstreckte sich über 31 bzw. 28 Nächte, so daß auch die wichtige Frage nach der Langzeitwirkung des Medikamentes beantwortet werden konnte. Neben den Meßwerten während der frühen Absetzphase ermittelten beide Studien auch das Schlafverhalten 10 bzw. 17 Nächte nach Medikamentenentzug. Auch den Wiederanpassungseffekt bei der Rückkehr der Probanden ins Schlaflabor bezogen beide Studien ein. In Studie XIIIIA,b/Tab.XIIIIa dienten jeweils zwei Nächte, die nicht in die Auswertung eingingen, der Gewöhnung an die fremde Umgebung. Studie XIIIB/Tab.XIIIIa enthielt jeweils eine Wiederanpassungsnacht. In beiden Untersuchungen wurde der Schlafstörungsgrad der Probanden durch zwei vorgezogene Ableitungsnächte objektiviert. Da keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Studien bestanden, war die Vergleichbarkeit nicht eingeschränkt. Die ermittelten Meßwerte zeigten nur geringe Abweichungen in den Ergebnissen.

Nur die Frage nach der therapeutischen Wirkung von 30 mg Temazepam bei Einschlafstörungen bleibt ungeklärt. Während es in Studie XIII A,b/Tab.XIII c zu einer Verkürzung der Einschlafdauer kam, nahm sie in Studie XIII B/Tab.XIII c mit zunehmender Therapiedauer ständig zu.

Das Durchschlafverhalten, charakterisiert durch Gesamtwachzeit, Wachzeit nach dem Einschlafen und Aufwachhäufigkeit, war in beiden Studien deutlich verbessert.

Nach zweiwöchiger Medikamenteneinnahme kam es zu Wirkungsverlusten, die sich in allen Schlafparametern widerspiegelten.

Nach vierwöchiger Therapie wurde keine weitere Abnahme des therapeutischen Effektes registriert.

Das Schlafprofil in der frühen Absetzphase des Medikamentes war in beiden Studien gegenüber den Vergleichsnächten verschlechtert. Während in Studie XIII B/Tab. XIII d dieses Verhalten auch 16 Nächte nach Temazepam-entzug anhielt, hatten sich die Meßwerte in Studie XIII A,b/Tab.XIII d den Vergleichsnachtwerten angenähert.

Die Schlafstadien 1, 3 und 4 wurden unter 30 mg Temazepam verkürzt, während Stadium 2 bei verlängerter Gesamtschlafzeit zunahm.

Der REM-Anteil wurde nur geringfügig reduziert. Ein REM-Rebound trat nicht auf.

Neben den beiden polygraphischen wurden sieben Untersuchungen ohne Polygraphie mit Temazepam durchgeführt. Besondere Bedeutung kommt den Studien XIVA und XIVB/Tab.XIVa aufgrund ihrer Doppelblind-parallel-Methode und wegen der Angabe von statistischen Signifikanzgraden zu. Unter vier Nächten dauernder Kurzzeiteinnahme war nach Aussage der Probanden sowohl das Ein- als auch das Durchschlafvermögen verbessert.

Die Ergebnisse der fünf übrigen Untersuchungen sind mit Vorbehalt zu betrachten. Es handelte sich um offene Studien in der Allgemeinpraxis. Nur bei wenigen Probanden konnte eine Wash-out-Zeit, in der es zu einer vollständigen Ausscheidung des vorher eingenommenen Hypnotikums kommt, eingehalten werden. Deshalb war eine Verfälschung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Die Ergebnisse wurden nur prozentual errechnet. Angaben über statistische Abweichungen lagen nicht vor. Alle erfragten Schlafparameter waren bei der überwiegenden Mehrheit der Probanden unter der Temazepamtherapie verbessert.

In den Studien XIVC, D, E/Tab.XIVa konnten die Untersuchungspersonen bei unzureichender Wirkung die Anfangsdosis von 10 auf 20 und 30 mg steigern. 20 mg war die meist gewählte Temazepamdosis.

In den Studien XIVF und XIVG/Tab.XIVa mit Wahlmöglichkeit zwischen 40 und 60 mg entschied sich die Mehrheit für 40 mg.

Zieht man die Ergebnisse der polygraphischen Temazepamstudie mit 15 mg hinzu (XIIIA,a), in der alle Schlafparameter gegenüber den Vergleichsnächten verbessert waren, so wird deutlich, daß man zunächst einen Therapieversuch mit 15 mg Temazepam unternehmen sollte, bevor man die Dosis auf 20 oder 30 mg steigert. Weder die subjektiven Probandenaussagen noch die objektiven Ableitungsergebnisse deuteten auf ein Nachwirken von Temazepam am Tag hin.

5.5.5. Flunitrazepam - Studien

Fünf polygraphische Untersuchungen beschäftigten sich damit, den Wirkungsverlauf von 2 mg Flunitrazepam bis zu 28 Therapienächten zu beobachten.

Aufbau und Methode der einzelnen Studien stimmten überein. Die größte Bedeutung ist der Studie XVB/Tab.XVa beizumessen, die als einzige der fünf Untersuchungen die Wirkung des Medikamentes über die Kurzzeiteinnahme hinaus beschrieb. Jeweils eine Wiederanpassungsnacht diente dem Schutz vor Ergebnisverfälschung durch Umgebungsfaktoren. Die Meßwerte nach 14 und 28 Therapienächten ermöglichten eine Aussage über Mittel- und Langzeitwirkung, sowie eine mögliche Toleranzentwicklung unter 2 mg Flunitrazepam.

Die Auswahlkriterien stimmten in vier der fünf Studien überein. Nur in Studie XVC/Tab.XVb wurden keine Angaben über das Auswahlverfahren gemacht.

Alle fünf polygraphischen Untersuchungen kamen gemeinsam zu dem Resultat, daß 2 mg Flunitrazepam in der Kurzzeittherapie bis zu drei Nächten ein wirksames Ein- und Durchschlafmittel ist.

Jedoch schon nach sieben Nächten kam es zu geringen Wirkungsverlusten (XVA/Tab.XVc), die kontinuierlich bis zur vierten Therapiewoche zunahmen (XVB/Tab.XVc).

Mit Ausnahme von Studie XVA,b/Tab.XVd war das Schlafverhalten von Flunitrazepam nach Absetzen schlechter als vor Therapiebeginn.

Die prozentuale Aufteilung des Schlafes in die einzelnen Schlafphasen zeigte eine deutliche Verkürzung der Stadien 1 und 3. Stadium 4 wurde nahezu vollständig unterdrückt. Stadium 2 war verlängert.

Die REM-Schlafzeit war verringert, ein REM-Rebound trat nicht auf.

Zwei polygraphische Untersuchungen ermittelten ähnliche Ergebnisse mit 1 mg Flunitrazepam (XVA,a und E).

Eine Beurteilung direkter Dosisabhängigkeiten der Flunitrazepamwirkung auf den Schlaf ist nicht möglich, da keine Untersuchungen mit 1 und 2 mg an denselben Probanden durchgeführt wurden.

Die Frage nach Abgeschlagenheit und Müdigkeit am Morgen nach vorabendlicher Flunitrazepameinnahme wurde

von der Mehrheit der Probanden bejaht. Der Grad morgendlichen Hang-over-Effektes war jedoch niedrig.

5.5.6. Rebound-Insomnie

Kales setzte sich mit der Schlafverschlechterung nach Absetzen der Benzodiazepine auseinander und prägte den Begriff Rebound-Insomnie.

Er fand anhand einiger polygraphischer Untersuchungen heraus, daß eine Schlafverschlechterung nur bei kurz- und mittellang-, jedoch nicht bei lang wirkenden Benzodiazepinen auftritt. Dieses Phänomen versuchte er folgendermaßen zu erklären (59, 60). Mit steigender Konzentration exogener Benzodiazepine im Blut wird über einen Rückkoppelungsmechanismus die Produktion endogener benzodiazepinähnlicher Verbindungen unterdrückt. Die endogenen Benzodiazepinanalogue werden aus der Bindung an spezifische Rezeptoren im Gehirn auf Kosten der exogenen Benzodiazepine verdrängt. Wird die Zufuhr einer von außen verabreichten Substanz mit kurzer Eliminationshalbwertszeit abrupt gestoppt, so kann die endogene Produktion die entstandene Benzodiazepinlücke nicht sofort schließen. Es kommt zu einer Schlafverschlechterung. Unter Präparaten mit langer Eliminationshalbwertszeit, wie zum Beispiel Diazepam und Flurazepam, sinkt der Blutspiegel langsam, der Stimulus zum

Aufbau endogener Verbindungen wird rechtzeitig gesetzt, so daß die Schlafverschlechterung ausbleibt.

Kales definierte die Rebound-Insomnie als eine Schlafverschlechterung nach Benzodiazepinentzug, gekennzeichnet durch den Anstieg eines oder mehrerer Schlafstörungsparameter (60).

In drei der sechs polygraphischen Untersuchungen mit Triazolam (VIIB, C, D/Tab.VIID) lagen die Meßwerte in der Absetzphase ausnahmslos unter den Vergleichswerten nach Placebogabe. In den Studien VIIA und VIIF/Tab.VIID dagegen hielt der hypnotische Effekt auch nach Medikamentenentzug in stark abgeschwächter Form an. In Studie VIIE/Tab.VIID war als einziger Parameter die Gesamtwachzeit während der Absetznächte gegenüber den Vergleichsnächten verlängert.

Temazepam, ebenfalls ein Vertreter der kurz wirkenden Benzodiazepine, wurde in zwei polygraphischen Langzeitstudien (XIIA und XIIB/Tab.XIID) untersucht. Sowohl die polygraphischen Ableitungsergebnisse als auch die subjektiven Probandenaussagen zeigten eine deutliche Schlafverschlechterung in der Absetzphase gegenüber den Vergleichsnächten.

Die polygraphisch ermittelten Meßwerte nach Absetzen von Flunitrazepam, das zu den mittellang wirkenden Benzodiazepinen gezählt wird, waren unterschiedlich. In den Studien XVA,c und XVE/Tab.XVd war keine Schlafverschlechterung gegenüber den Vergleichsnächten festzu-

stellen. In den fünf übrigen Untersuchungen lagen die Meßwerte von mindestens einem Schlafparameter unter Vergleichsnachtniveau.

Bei einer Gesamtbetrachtung aller polygraphischer Ableitungsergebnisse nach Absetzen von Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam wird deutlich, daß aufgrund von 11 der 15 Ergebnisse nach Kales' Definition das Bild einer Rebound-Insomnie vorlag. Jedoch nur in 6 der 15 Studien waren alle Schlafparameter nach Medikamentenentzug verschlechtert. In vier Studien lag jeweils nur ein Parameter unter Vergleichsnachtniveau.

Nach Absetzen des lang wirkenden Flurazepams blieb in allen sieben polygraphischen Untersuchungen die therapeutische Wirkung für mindestens zwei bis drei Nächte in abgeschwächter Form erhalten. Eine Rebound-Insomnie im Sinne von Kales' Definition wurde nicht nachgewiesen.

Weitere polygraphische Untersuchungen müssen genaueren Aufschluß über das Schlafverhalten nach Absetzen der kurz- und mittellang wirkenden Benzodiazepine geben. Die vorliegenden 15 Ergebnisse spiegeln kein eindeutiges Gesamtergebnis wider. Der von Kales geprägte Begriff Rebound-Insomnie muß zunächst ein Erklärungsversuch mit hypothetischem Charakter bleiben. Zum jetzigen Zeitpunkt von einem neuen klinischen Syndrom im Zusammenhang mit der Therapie mit kurz- und mittellang wirkenden Benzodiazepinen zu sprechen, erscheint verfrüht.

5.6. Die vier Benzodiazepine als schlaffördernde
Medikamente in der ärztlichen Praxis

Alle vier Benzodiazepine, Triazolam, Temazepam, Flunitrazepam und Flurazepam, sind potente Hypnotika in der Therapie von Ein- und Durchschlafstörungen.

In der Kurzzeittherapie über wenige Nächte sind alle vier Medikamente zu empfehlen (Tab.XVI).

Die Untersuchungsergebnisse zeigten ein frühes Einsetzen maximaler therapeutischer Wirkung von Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam.

Auch Flurazepam war sowohl im Schlafpolygramm als auch nach Aussage der Probanden ein sehr wirkungsvolles Medikament in der Kurzzeittherapie. Vergleichsstudien zwischen 0,5 mg Triazolam und 30 mg Flurazepam zeigten keine Wirkungsunterschiede bei Kurzzeiteinnahme. Die Ergebnisse verdeutlichten jedoch eine Zunahme des therapeutischen Effektes von der ersten bis zur vierzehnten Therapienacht, so daß Flurazepam eine noch größere Bedeutung in der Mittellangzeittherapie gewinnt (Tab.XVI).

Mit Ausnahme von Flurazepam, das sein Wirkungsmaximum erst nach zweiwöchiger Therapie erreichte, wurden unter allen anderen Benzodiazepinen schon nach 14 Medikamentennächten Wirkungsverluste unterschiedlichen Grades sichtbar.

Die Wirkung von Flunitrazepam nahm schon nach sieben Nächten ab und glich sich im weiteren Verlauf der Thera-

pie den Placeboausgangswerten nahezu an.

Auch in allen Temazepam- und einigen Triazolamstudien wurden nach zwei Wochen Wirkungsverluste festgestellt.

Nach vierwöchiger Einnahme ging auch der therapeutische Effekt von Flurazepam zurück.

Die Wirkungsverluste aller vier Benzodiazepine mit zunehmender Therapiedauer sind auf eine Toleranzentwicklung und ansteigende Gewöhnungseffekte zurückzuführen. Deshalb ist bei Langzeiteinnahme aller vier Medikamente eine Dosissteigerung zur Erzielung gleicher schlafanstoßender Wirkung zu befürchten. Die Gefahr einer Medikamentenabhängigkeit ist nicht auszuschließen.

Flunitrazepam sollte aufgrund seines frühzeitigen Wirkungsabfalls bei chronischen Schlafstörungen nicht verordnet werden. Auch Triazolam und Temazepam sollten nur unter strenger ärztlicher Kontrolle langfristig eingenommen werden (Tab.XVI).

Flurazepam hat für die Langzeittherapie die größte Bedeutung, obwohl man ebenso die Gefahr der Gewöhnung berücksichtigen muß (Tab.XVI).

Unter Triazolam und Temazepam wurde-ihrer kurzen Eliminationshalbwertszeiten (5 bis 8 Stunden) wegen-keine Überhangwirkung am Morgen beobachtet (Tab.XVI).

Flunitrazepam und Flurazepam (Eliminationshalbwertszeiten: 20 bis 30 bzw. 50 bis 100 Stunden) dagegen verursachten Müdigkeit und Abgeschlagenheit und wirkten negativ auf die körperliche und seelische Verfas-

sung der Probanden (Tab.XVI). Der Grad der Nebenwirkungen war unter Flunitrazepam weniger stark ausgeprägt als unter Flurazepam. Bei Verordnung dieser beiden Medikamente ist darauf zu achten, die Patienten über eine mögliche negative berufliche Beeinflussung und Einflußnahme auf die Verkehrstüchtigkeit aufzuklären.

Nach Absetzen der vier Benzodiazepine war das Schlafverhalten unterschiedlich.

In der Flurazepamentzugsphase blieb die therapeutische Wirkung für einige Nächte in abgeschwächter Form erhalten (Tab.XVI).

In einigen der Triazolam-, Temazepam- und Flunitrazepamuntersuchungen kam es nach Absetzen der Medikamente zu einer Schlafverschlechterung gegenüber der Zeit vor Therapiebeginn (Tab.XVI). Deshalb ist zu befürchten, daß die Patienten zur Überwindung der Entzugserscheinungen mit dysphorischem Erleben die Medikamenteneinnahme wiederaufnehmen und dadurch in eine Abhängigkeit geraten.

Die Rebound-Insomnie bleibt wegen der uneinheitlichen Ergebnisse aller 15 polygraphischen Untersuchungen ein Erklärungsversuch für die Schlafverschlechterung nach Medikamentenentzug. Dennoch ist beim Absetzen von Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam Vorsicht geboten. Die Langzeittherapie sollte ausschleichend mit stufenweiser Dosisminderung beendet werden, um das Aus-

maß der Entzugerscheinungen möglichst niedrig zu halten.

Unter allen vier Benzodiazepinen wurde der prozentuale REM-Anteil reduziert. Im Gegensatz zu den Barbituraten kam es jedoch zu keinem REM-Rebound-Phänomen mit Entwicklung von Alpträumen und Schlaflosigkeit. Der REM-Schlaf war im Vergleich zu den Placeboausgangsnächten nicht verlängert (Tab.XVI).

Die Schlafstadien 1 bis 4 wurden von den verschiedenen Benzodiazepinen unterschiedlich beeinflusst.

Unter Flurazepam, Temazepam und Flunitrazepam waren die Schlafstadien 1, 3 und 4 deutlich verkürzt, Stadium 2 entsprechend verlängert. Flunitrazepam bewirkte eine nahezu vollständige Unterdrückung von Stadium 4.

Triazolam zeigte nur geringen Einfluß auf den Tiefschlaf, Stadium 3 plus 4. Stadium 1 war eindeutig verkürzt, Stadium 2 verlängert.

Da eine Reihe von Untersuchungen nachweisen konnte, daß auch niedrigere Dosierungen als die in der Praxis verschriebenen Einzeldosen zu einer Schlafverbesserung führen, sollte grundsätzlich zu Beginn einer Langzeittherapie möglichst niedrig dosiert werden. Erst bei Ineffektivität sollte man die Dosis steigern.

Bei dem Wunsch des Patienten nach längerer Medikamenteneinnahme, die Dosis zu steigern, ist an die Gefahr eines Gewöhnungseffektes zu denken.

30 mg Flurazepam, 30 mg Temazepam, 0,5 mg Triazolam

und 2 mg Flunitrazepam sind die vom Hersteller empfohlenen Einzeldosen.

Aufgrund altersbedingter Veränderungen in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik muß man bei Anwendung von Benzodiazepinen im hohen Alter niedriger dosieren. Die Wirkung des Medikamentes ist verstärkt und hält länger an. Deshalb sollte in dieser Altersgruppe die normale Einzeldosis halbiert werden. Benzodiazepine mit kurzer Eliminationshalbwertszeit sind vorzuziehen.

Tab.XVI: Gegenüberstellung der Medikamentenwirkung aller vier Benzodiazepine

	Flurazepam	Triazolam	Temazepam	Flunitrazepam
Kurzzeit- therapie	+	+	+	+
Mittel- langzeit- therapie	+	(+)	(+)	-
Langzeit- therapie	(+)	-	-	-
Rebound- Insomnie	-	+	+	+
Überhang- wirkung am Morgen	+	-	-	+
REM-Rebound	-	-	-	-

- : nein
+ : ja
(+) : ja mit Einschränkung

6. Zusammenfassung

6.1. Ausgangspunkt

Die Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten. Die Hauptindikation ist die chronische Schlafstörung.

Die Benzodiazepine haben die Barbiturate vor allem wegen deren Abhängigkeitsentwicklung bei Langzeiteinnahme und Störung des physiologischen Schlafprofils mit Ausbildung eines REM-Rebound-Phänomens in der Entzugsphase als "klassische Schlafmittel" abgelöst.

Es stellt sich die Frage, ob die Benzodiazepine bedenkenlos in der Langzeittherapie chronischer Schlafstörungen eingesetzt werden können, oder ob es nicht auch zu Wirkungsverlusten, Gewöhnung und Abhängigkeit kommen kann. Können die Benzodiazepine die an sie gestellten Erwartungen als Heilmittel der chronischen Schlafstörung erfüllen, und läßt sich ihr übermäßiger Konsum rechtfertigen?

6.2. Methodisches Vorgehen

Ausgangspunkt war die Erstellung einer literarischen Übersicht aller polygraphischen und nicht polygraphischen Untersuchungen der vier Benzodiazepine Triazolam, Temazepam, Flunitrazepam und Flurazepam. Die Untersuchungspersonen waren idiopathisch schlafgestörte Pa-

tienten. Exogene und psychoreaktive Faktoren konnten nicht in jedem Fall ausgeschlossen werden.

Die Analyse der Einzelstudien und die Bewertung der Aussagekraft der verschiedenen Untersuchungen waren die Voraussetzungen für die Beschreibung des Wirkungsspektrums der vier Benzodiazepine und für die Formulierung von Anwendungshinweisen in der ärztlichen Praxis.

6.3. Ergebnisse

- 1) a) Die Wirkung von Flunitrazepam nahm nach 7, von Triazolam und Temazepam nach 14 und von Flurazepam nach 28 Therapienächten gegenüber den initialen Medikamentennächten ab.
- b) Die kurz wirkenden Medikamente Triazolam und Temazepam verursachten keine Überhangwirkung am Morgen. Unter Flunitrazepam und Flurazepam dagegen wurden Müdigkeit und Abgeschlagenheit beobachtet.
- c) Nach Absetzen von Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam kam es zu einer Schlafverschlechterung gegenüber den Vergleichsnächten vor Therapiebeginn. In der Flurazepamabzugsphase hielt die hypnotische Wirkung in abgeschwächter Form bis zu 14 Nächten an.
- d) Alle vier Benzodiazepine bewirkten eine Verkürzung von Schlafstadium 1 und eine Verlängerung von

Schlafstadium 2. Flurazepam, Temazepam und Flunitrazepam verursachten eine Unterdrückung des Tiefschlafes, Stadium 3 und 4, wogegen Triazolam auf diese Schlafstadien nur geringen Einfluß hatte. Der prozentuale REM-Anteil wurde von allen vier Benzodiazepinen reduziert. Ein REM-Rebound-Phänomen wurde unter keinem der vier Medikamente beobachtet.

- 2) Flunitrazepam eignet sich zur Kurzzeiteinnahme über wenige Nächte.

Triazolam und Temazepam sind als Kurzzeittherapeutika zu empfehlen.

Auch Flurazepam eignet sich für die Kurzzeittherapie, gewinnt jedoch wegen seiner ansteigenden Wirkungskurve bis zur 14. Therapienacht besondere Bedeutung für die Mittellangzeiteinnahme.

- 3) 30 mg Flurazepam, 30 mg Temazepam, 0,5 mg Triazolam und 2 mg Flunitrazepam sind die Einzeldosen. Bei Therapiebeginn empfiehlt sich jedoch eine niedrige Dosierung. Erst bei Ineffektivität sollte die Dosis gesteigert werden.

Im hohen Alter ist aufgrund altersbedingter Veränderungen von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik die Dosis zu halbieren.

6.4. Praktische Anwendung

- 1) Da alle vier Benzodiazepine bei Langzeiteinnahme Wirkungsverluste aufwiesen, muß man mit einer Gewöhnung und daraus resultierender Dosissteigerung rechnen.
- 2) Flunitrazepam und Flurazepam führen aufgrund ihrer Überhangwirkung am Morgen zu Leistungsbeeinträchtigungen und Herabsetzung der Verkehrstüchtigkeit.
- 3) Die Schlafverschlechterung nach Absetzen von Triazolam, Temazepam und Flunitrazepam birgt die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung, wenn der Patient zur Überwindung dieses Zustandes erneut zum Schlafmittel greift.

Um das Ausmaß der Entzugerscheinungen möglichst niedrig zu halten, sollte jede Therapie ausschleichend beendet werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Agnew, H.W., W.B. Webb and R.L. Williams:
Sleep patterns in late middle-aged males: An EEG study.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 23, 168-171 (1967)
2. Agnew, H.W., W.B. Webb and R.L. Williams:
The first night effect: An EEG study of sleep.
Psychophysiology 2, 263-266 (1966)
3. Amrein, R., J.P. Cano and W. Hugin:
In: Hugin, W., G. Hossli and M. Gemperle (Eds.),
Roche Editiones, Basel, 1976, S.39
4. Balter, M.B. and M.L. Bauer:
Patterns of prescribing and use of hypnotic drugs in the United States.
In: Clift, A.D. (Ed.): Sleep disturbance and hypnotic drug dependence, S.262-293
Experta Medica, Amsterdam, Oxford, New York, 1975
5. Becker, R.W., J.S. Lukas, M.E. Dobbs and F. Poza:
A technique for automatic real time scoring of several simultaneous sleep electroencephalograms.
Stanford Research Institute, California, 1970
6. Bixler, E.O., A. Kales, L.A. Leo et al.:
A comparison of subjective estimates and objective sleep laboratory findings in insomniac patients.
In: Chase, M.H., W.C. Stern and P.L. Walter (Eds.):
Sleep Research, Brain Information Service, Brain Research Institute, 1973, S.143
7. Bixler, E.O., A. Kales, C.R. Soldatos and J.D. Kales:
Flunitrazepam, an investigational hypnotic drug: sleep laboratory evaluations.
J. Clin. Pharmacol. 17 (10 Pt. 1), 569-578 (1977)
8. Bixler, E.O., A. Kales, C.R. Soldatos, M.B. Scharf and J.D. Kales:
Effectiveness of temazepam with short-, intermediate-, and long-term use: sleep laboratory evaluation.
J. Clin. Pharmacol. 18, 110-118 (1978)
9. Blah, L.:
Zur Systematik der Schlafstörungen.
In: Wieck, H.H. (Ed.): Schlafstörungen, Diagnose und Therapie in der Praxis.
Peri Med, Erlangen (1980)

10. Bond, A.J. and M.H. Lader:
The residual effects of flurazepam.
Psychopharmacologia 32, 223-235 (1973)
11. Boxenbaum, H.G., H.N. Posmanter, T. Macasieb,
K.A. Geitner, R.E. Weinfeld, J.D. Moore, A. Darragh,
P.A. O'Kelly, L. Weissmann and S.A. Kaplan:
Pharmacokinetics of flunitrazepam following single-
and multiple dose oral administration to healthy
human subjects.
J. Pharmacokin. Biopharm. 6, 283-293 (1978)
12. Breimer, D.D.:
Pharmacokinetics and metabolism of various benzo-
diazepines used as hypnotics.
Br. J. Clin. Pharm. 8, 7S-13S (1979)
13. Breimer, D.D., R. Jochemsen and H.H. Albert:
Pharmacokinetics of benzodiazepines.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 30, 875-886 (1980)
14. Carscardon, M.A., W.C. Dement, M.M. Mitler, C.
Guilleminault, V.P. Zarcone and R. Spiegel:
Self-reports versus sleep laboratory findings in
122 drug-free subjects with complaints of cronic
insomnia.
Am. J. Psychiatry 133, 1382-1388 (1976)
15. Carscardon, M.A., M.M. Mitler, M. Billiard et al.:
A comparison of insomniacs and normals: total sleep
time and sleep latency.
In: Chase, M.H., W.C. Stern and P.L. Walter (Eds.):
Sleep Research, Brain Information Service, Brain
Research Institute, 1975, S.212
16. Cerone, G., F. Cirignotta, G. Coccagna, F.F. Milone,
P. Lion, A. Lorizio, E. Lugaresi, M. Montovani,
A. Muratoria, L. Murri, R. Mutani and A. Riccio:
All night polygraphic recordings on the hypnotic
effects of a new benzodiazepine: flunitrazepam.
Europ. Neurol. 11, 172-179 (1974)
17. Chatwin, M.D. and W.L. Johns:
Triazolam: An effective hypnotic in general prac-
tice.
Curr. Ther. Res. 21, 207-214 (1977)
18. Church, M.W. and L.C. Johns:
Mood and Performance of poor sleepers during re-
peated use of flurazepam.
Psychopharmacology 61, 309-316 (1979)
19. Dement, W.C., E.L. Kahn and H.P. Roffwarg:
The influence of the laboratory situation on the

- dreams of experimental subject.
J. Nerv. Ment. Dis. 140, 119-131 (1965)
20. Dement, W.C., R.L. Phillips, M.M. Mitler,
M. Billiard and V. Zarcone:
Long-term effectiveness of flurazepam 30 mg on
chronic insomniacs.
Sleep Research 4, 94 (1975)
21. Dement, W.C., V. Zarcone, E. Hoddes, H. Smyth and
M. Carskardon:
Sleep laboratory and clinical studies with fluraze-
pam.
In: Garattini, S., E. Mussini and L.O. Randall (Eds.).
Ravens Press, New York, 1973, S.599-611
22. Eberts, F.S., Y. Philopoulos and R.W. Vliek:
A short-acting hypnotic in man.
Pharmacologist 21, 168 (1979)
23. Fabre, L.F., J. Brachfeld, L.R. Meyer, I.A. Slowe,
R. Calvo and C. Metzler:
Multi-clinic double-blind comparison of triazolam
and placebo administered for 14 consecutive nights
in outpatients with insomnia.
J. Clin. Psychiatry 39, 679-682 (1978)
24. Fabre, L.F., L. Gross, V. Pasigajen and C. Metzler:
Multi-clinic double-blind comparison of triazolam
and flurazepam for seven nights in outpatients with
insomnia.
J. Clin. Pharmacol. 17, 402-409 (1977)
25. Fabre, L.F., D.M. McLendon and R.T. Harris:
Preference studies of triazolam with standard hyp-
notics in outpatients with insomnia.
J. Int. Med. Res. 4, 247-254 (1976)
26. Fabre, L.F. and C.M. Metzler:
Comparison of 0,25 mg of triazolam with 30 mg of
flurazepam in the treatment of insomnia.
Clin. Ther. 1, 339-347 (1978)
27. Fabre, L.F. and W.T. Smith:
Multi-clinic cross-over comparison of triazolam and
placebo in the treatment of coexisting insomnia and
anxiety in anxious outpatients.
Dis. Nerv. Syst. 38, 487-491 (1977)
28. Fillingim, J.H.:
Double-blind evaluation of the efficacy and safety
of temazepam in outpatients with insomnia.
Br. J. Clin. Pharmacol. 8, 73S-77S (1979)

29. Finke, J. and W. Schulte:
Schlafstörungen, Ursachen, Behandlung.
Thieme, Stuttgart, 1970
30. Fodor, G.G., G. Winnecke, M. Zimmermann und
G. Arnold:
Tierexperimentelle Untersuchungen über Schlafstö-
rungen durch atmosphärische, chemische Noxen.
In: Jovanovic, U.J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes.
Fischer, Stuttgart, 1973
31. Fowler, L.K.:
Post-marketing surveillance of Euhypnos (temazepam):
a new hypnotic.
J. Int. Med. Res. 8, 295-299 (1980)
32. Fowler, L.K.:
Temazepam (Euhypnos) as a hypnotic: a twelve-week
trial in general practice.
J. Int. Med. Res. 5, 295-296 (1977)
33. Frost, J.D. and M.R. DeLucchi:
Insomnia in the elderly: Treatment with flurazepam
hydrochloride.
J. Am. Geriatr. Soc. 27, 541-546 (1979)
34. Fuccella, L.M., G. Bolcioni, V. Tamassia, L. Ferrario
and G. Tognoni:
Human pharmacokinetics and bioavailability of tema-
zepam administered in soft gelatin capsules.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 12, 383-386 (1977)
35. Harry, T.V. and P.A. Johnson:
The effectiveness of temazepam as a hypnotic: an
open, multicentre assessment in 804 patients with
sleep disorders.
Curr. Med. Res. Opin 5, 476-483 (1978)
36. Hartleb, O.:
Schlafstörungen im Alter und ihre Behandlungen.
Thieme, Stuttgart, 1966, S.72
37. Hartmann, E.:
Effect of psychotropic drugs on desynchronized sleep.
In: Itil, T.M. (Ed.): Psychotropic drugs and the
human EEG.
Mod. Probl. Pharmacopsychiat., Karger, Basel, 8,
216-227 (1974)
38. Hartmann, E.:
Pharmacological studies of sleep and dreaming:
Chemical and clinical relationships.
Biol. Psychiat. 1, 243-258 (1970)

39. Hartmann, E., R. Chuig and C.P. Chien:
L-tryptophan and sleep.
Psychopharmacologia 19, 114-127 (1971)
40. Hartmann, E. and J. Cravens:
Long-term drug effects on human sleep.
Proc. 1st Europ. Congr., Sleep Research,
Basel (1972), ed. by. Loella, W.P. and P. Levin,
477-485
Karger, Basel, 1973
41. Hartmann, E., J. Cravens and S. List:
Hypnotic effects of L-tryptophan.
Arch. Gen. Psychiat. 31, 394-397 (1974)
42. Hefron, W.A. and P. Roth:
Double-blind evaluation of the safety and hypnotic
efficacy of temazepam in insomniac outpatients.
Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (Suppl.), 69S-72S (1979)
43. Held, R., B.A. Schwartz and K. Fischgold:
Fausse insomnie.
Presse Medicale 67, 141-143 (1959)
44. Henschle, D. und W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxi-
kologie.
Wissenschafts-Verlag, 1980, S.404-409
45. Hindmarch, I.:
A repeated dose comparison of three Benzodiazepine
derivates on subjective appraisals of sleep and
measures of psychomotor performance the morning
following night-time medication.
Acta Psychiatr. Scand. 56, 373-381 (1977)
46. Hoddes, E., M. Carscardon, R. Phillips et al.:
Total sleep time in insomniacs (abstract).
In: Chase, M.H., W.C. Stern and P.L. Walter (Eds.):
Sleep Research, Brain Information Service, Brain
Research Institute, 1972, S.152
47. Kales, A.:
Psychophysiological studies of insomnia.
Annals of International Medicine 71, 623 (1969)
48. Kales, A., C. Allan, M.B. Scharf and J. Kales:
Hypnotic drugs and their effectiveness: All night
studies of insomniac subjects.
Arch. Gen. Psychiatry 23, 226-232 (1970)
49. Kales, A., E.O. Bixler, J. Kales and M.B. Scharf:
Comparative effectiveness of nine hypnotic drugs:
sleep laboratory studies.
J. Clin. Pharm. 17, 207-213 (1977)

50. Kales, A., E.O. Bixler and M.B. Scharf:
A comparison of home telemetry and sleep laboratory recordings with insomniac subjects.
Sleep Research 2, 178 (1973)
51. Kales, A., E.O. Bixler, M.B. Scharf and J. Kales:
Sleep laboratory studies of flurazepam: a model for evaluating hypnotic drugs.
Clin. Pharmacol. Ther. 19, 576-583 (1976)
52. Kales, A. and J. Kales:
Recent advances in the diagnosis and treatment of sleep disorders. The relevance of sleep research to clinical practice, ed. by. G. Usdin.
Brunner/Marzel, New York, 1972, S.61-94
53. Kales, A. and J. Kales:
Sleep disorders.
N. Engl. J. Med. 290, 487-499 (1974)
54. Kales, A., J. Kales, E.O. Bixler and M.B. Scharf:
Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: flurazepam and pentobarbital.
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 356-363 (1975)
55. Kales, A., J. Kales, E.O. Bixler, M.B. Scharf and E. Russek:
Hypnotic efficacy of triazolam: sleep laboratory evaluation it intermediate-term effectiveness.
J. Clin. Pharmacol. 16, 399-406 (1976)
56. Kales, A., L.A. Leo, S. Healey and E. Slye:
Incidence of insomnia in the Los Angeles metropolitan area.
Sleep Research 3, 139 (1974)
57. Kales, A. and M.B. Scharf:
Sleep laboratory and clinical studies of the effect of benzodiazepines on sleep: flurazepam, diazepam, chlorthalidopoxide and RO-5-4200.
In: Garattini, S., E. Mussini and L.O. Randall (Eds.).
Ravens Press, New York, 1973, S.577-598
58. Kales, A. and M.B. Scharf:
Sleep studies with flurazepam.
In: Garattini, S., E. Mussini and L.O. Randall (Eds.).
Ravens Press, New York, 1973, S.606
59. Kales, A., M.B. Scharf and J. Kales:
Rebound insomnia. A new clinical syndrome.
Science 201, 1039 (1978)
60. Kales, A., M.B. Scharf, J. Kales and C.R. Soldatos:
Rebound insomnia. A potential hazard following with-drawel of certain benzodiazepines.
J. Amer. Med. Ass. 241, 1692 (1979)

61. Kales, A., T. Wilson, J. Kales et al.:
Measurements of all night sleep in normal elderly
persons: Effects of aging.
J. Amer. Geriatr. Soc. 15, 405-414 (1976)
62. Kales, J., A. Kales, E.O. Bixler and S.E. Slye:
Effects of placebo and flurazepam on sleep: Patterns
in insomniac subjects.
Clin. Pharmacol. Ther. 12, 691-697
63. Kaplan, S.A., J.A.F. de Silva, M.L. Jack, K. Alexander,
N. Srojnny, R.E. Weinfeld, C.D. Publisi and
L. Weissman:
Blood level profile in man following chronic oral
administration of flurazepam hydrochloride.
J. Pharm. Sci. 62, 1932-1935 (1973)
64. Karacan, I., J.T. Thornby, M. Anch, C.E. Holzer,
G.J. Warheit, J.J. Schwab and R.L. Williams:
Prevalence of sleep disturbance in a primarily urban
Florida county.
Social Sciences and Medicine 10, 239-244 (1976)
65. Karacan, I., R.L. Williams, R.C. Littell and P.J.
Salis:
Insomniacs: Unpredictable and idiosyncratic sleepers.
In: Koella, W.P. and P. Levin (Eds.): Physiology,
biochemistry, psychology, pharmacology - clinical
implications. 1st Europ. Congr. Sleep Research,
Basel (1972).
Karger, Basel, 1973, S.120
66. Koella, W.:
Physiologie des Schlafes.
Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz, 1973,
S.80-88
67. Kramer, M., T. Roehrs and T. Roth:
Mood change and the physiology of sleep.
Comprehensive Psychiatry 17, 161-165 (1976)
68. Kuschinsky, G. und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Thieme, Stuttgart, 1981, S.254-260
69. Lasagna, L.:
The Halcion story: Trial by media.
Lancet I, 815-816 (1980)
70. Leibowitz, M. and A. Sunshine:
Long term hypnotic efficacy and safety of triazolam
and flurazepam.
J. Clin. Pharmacol. 8, 302 (1978)

71. Leutner, V.:
Klassifizierung und pharmakologische Etikettierung
der Schlafmittel.
In: Harrer, G. und V. Leutner (Eds.): Schlaf und
Pharmacon, Symposium (1978).
Schattauer, Stuttgart, New York, 1979, S.257
72. Lipiani, J.A.:
Preference study of the hypnotic efficacy of tria-
zolam 0,125 mg compared to placebo in geriatric
patients with insomnia.
Curr. Ther. Res. 24, 397-402 (1978)
73. Marks, J.:
The benzodiazepines, printed in Great Britain by
Muther Bros. Limited, Preston, 1978
74. Martin, W.B., L.C. Johnson, S.S. Viglione, P. Naitoh,
R.D. Joseph and J.D. Moses:
Pattern recognition of EEG-EOG as a technique for
all-night sleep stage scoring.
Electroencephalography and Clinical Neurophysiology
32, 417-427 (1972)
75. Mitler, M.M., M.A. Carscardon, R.L. Phillips et al.:
Hypnotic efficacy of temazepam: A long-term sleep
laboratory evaluation.
Br. J. Clin. Pharmacol. 8 (Suppl.), 63S-68S (1979)
76. Moebius, U.M.:
Im Westen nichts Neues? Alte und neue Benzodiazepin-
Tranquilizer im Vergleich.
Arznei-Telegramm 9/81, 77-82 (1981)
77. Monroe, L.J.:
Inter-rater reliability and the role of experience
in scoring EEG sleep records: Phase 1.
Psychophysiology 5, 376-384 (1969)
78. Monroe, L.J.:
Psychological and physiological differences between
good and poor sleepers.
J. Abnorm. Psychol. 72, 255-264 (1967)
79. Moon, C.A. and M. Schiller:
Euhypnos Forte (temazepam) for resistant insomnia:
A clinical trial.
J. Int. Med. Res. 7, 295-301 (1979)
80. Moses, J., A. Lubin, P. Naitoh and L.C. Johnson:
Reliability of sleep measures.
Psychophysiology 9, 78-82 (1972)
81. Nair, N.P.V. and G. Schwartz:
Comparison de l'activité hypnotique du triazolam et
du flurazepam.
L'Union Médicale du Canada 108, 187-190 (1979)

82. Nair, N.P.V. and G. Schwartz:
Triazolam in insomnia: A standard-controlled trial.
Curr. Ther. Res. 23, 388-392 (1978)
83. Okawa, K.K.:
Comparison of triazolam 0,25 mg and flurazepam 15 mg
in treating geriatric insomniacs.
Curr. Ther. Res. 23 (3pt2), 381-387 (1978)
84. Otto, E.:
Physiological analysis of human sleep disturbances
induced by noise and increased room temperature.
In: Koella, W.P. and P. Levin (Eds.): Proc. 1st
Europ. Congr. on Sleep Research.
Karger, Basel, 1973, S.414-418
85. Pegram, V., P.Hyde and P. Linton:
Chronic use of triazolam: The effects on sleep
patterns of insomniacs.
J. Int. Med. Res. 8, 224-231 (1980)
86. Rechtschaffen, A. and A. Kales (Eds.):
A manual of standardized terminology, techniques and
scoring system for sleep stages of human subjects,
Publ. Health Service, U.S. Government Printing Office,
Washington D.C., 1968
87. Rechtschaffen, A. and P. Verdone:
Amount of dreaming effects of incentive, adaption
to laboratory and individual difference.
Perceptual and Motor Skills 19, 947-958 (1964)
88. Reeves, R.L.:
Comparison of triazolam, flurazepam, and placebo as
hypnotics in geriatric patients with insomnia.
J. Clin. Pharmacol. 17, 319-323 (1977)
89. Rickels, K., R.L. Gingrich, R.J. Morris, H. Rosen-
feld, M.M. Perloff, E.L. Clark and A. Schilling:
Triazolam in insomniac family practice patients.
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 315-324 (1975)
90. Roth, T. and M. Kramer:
The nature of insomnia: A descriptive summary of a
sleep clinic population.
In: Chase, M.H., W.C. Stern and P.L. Walter (Eds.).
Sleep Research, Brain Information Service, Brain
Research Institute, 1975, S.234
91. Roth, T., M. Kramer and T. Lutz:
The effects of hypnotics on sleep, performance, and
subjective state.
Drugs Exp. Clin. Res. 1, 279-286 (1977)

92. Roth, T., M. Kramer and T. Lutz:
Intermediate use of triazolam: A sleep laboratory study.
J. Int. Med. Res. 4, 59-63 (1976)
93. Roth, T., M. Kramer and J. Schwartz:
A sleep laboratory evaluation of a new benzodiazepine hypnotic in insomniac patients.
Sleep Research 3, 64 (1974)
94. Rüther, E. und H. Hippus:
Schlafstörungen und Schlafmittel in der Psychiatrie.
In: Harrer, G. und V. Leutner (Hrsg.): Schlaf und Pharmakon, Symposium 1978.
Schattauer, Stuttgart, New York, 1977, S.149
95. Saario, I. and M. Linnoila:
Effect of subacute treatment with hypnotics, alone or in combination with alcohol, on psychomotor skills related to driving.
Acta Pharmacol. Toxicol. 38, 382-392 (1976)
96. Saletin, B.:
Psychopharmaka, Gehirnt  tigkeit und Schlaf.
Karger, Basel, 1976
97. Salkind, M.R. and T. Silverstone:
A clinical and psychometric evaluation of flurazepam.
Br. J. Clin. Pharmacol. 2, 223-226 (1975)
98. Scharf, M.B., E.O. Brixler, A. Kales and C.R. Soldatos:
Long-term sleep laboratory evaluation of flunitrazepam.
Pharmacology 19, 173-181 (1979)
99. Scharf, M.B., A. Kales and E.O. Brixler:
Readaption to the sleep laboratory in insomniac subjects.
Psychophysiology 12, 412-415 (1975)
100. Scharf, M.B., J. Kales, A. Kales and S. Butler:
Repeated adaption and "first night" effects of the sleep laboratory.
Psychophysiology 6, 263 (1969)
101. Schwartz, H.:
Pharmacokinetics and metabolism of temazepam in man and several animal species.
Brit. J. Clin. Pharmacol. 8, 23S-29S (1979)
102. Schwartz, B.A., G. Guilbault and H. Fischgold:
Etudes electroencephalographiques sur le sommeil de nuit l'"insomnie" chronique.
Presse Medicale 29, 1474-1476 (1963)

103. Shugars, K.D., O.I. Linet, C.M. Metzler and A.D. Rudzik:
A multi-clinic comparison of the hypnotic efficacy of triazolam and placebo in insomniac outpatients.
Clin. Ther. 2, 390-398 (1980)
104. Sunshine, A.:
Comparison of hypnotic activity of triazolam, flurazepam hydrochloride, and placebo.
Clin. Pharmacol. Ther. 17, 573-577 (1975)
105. Sussman, H.S.:
Euhypnos Forte (temazepam) in insomniac patients: A clinical trial in general practice.
J. Int. Med. Res. 7, 290-294 (1979)
106. Thornby, J.I., I. Karacan, L.E. Beutler et al.:
Once more thrice: Objective-subjective correlations in sleep (abstract).
Ibid. 3, 91 (1974)
107. Tyrer, P.:
Dependence on benzodiazepines.
Brit. J. Psychiat. 137, 576-577 (1980)
108. Vogel, G.W., K. Barker, P. Gibbons and A. Thurmond:
A comparison of the effects of flurazepam 30 mg and triazolam 0,5 mg on the sleep of insomniacs.
Psychopharmacology 47, 81-86 (1976)
109. Vogel, G., A. Thurmond, P. Gibbons, A. Edwards, K.B. Sloan and K. Sexton:
The effect of triazolam on the sleep of insomniacs.
Psychopharmacologia 41, 65-69 (1975)
110. Walter, L.:
Sleep Bulletin including Sleep Reviews.
Brain Information Service, Los Angeles, California, 1971-1980
111. Wang, R.I.H. and S.L. Stockdale:
The hypnotic efficacy of triazolam.
J. Int. Med. Res. 1, 600-607 (1973)
112. Wang, R.I.H., S.L. Stockdale and E. Hieb:
Hypnotic efficacy of lorazepam and flurazepam.
Clin. Pharmacol. Ther. 19, 191-195 (1976)
113. Williams, R.L., I. Karacan and C.J. Hirsch:
Electroencephalography (EEG) of human sleep.
Clinical Applications, Wiley, New York, 1974
114. Zung, W.W.K.:
Insomnia and disordered sleep.
Int. Psychiatr. Clin. 7, 123-146 (1970)

Lebenslauf von Matthias Apelt

- 19.4.1954 geboren in Oberkirch, Kreis Ortenau,
als Sohn des Kaufmanns Richard Apelt
und dessen Ehefrau Dr.med. Susanne
Apelt, geb. Podolski
- 1960-1963 Volksschule, Oberkirch
- 1964-1973 Grimmelshausen-Gymnasium, Offenburg,
humanistischer Zweig
- 5.6.1973 Abitur
- 1973-1980 Medizinstudium an der Christian-
Albrechts-Universität, Kiel
- 14.4.1976 Physikum
- 25.4.1977 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 28.3.1979 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 2.6.1980 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- ab 1.1.1982 Assistenzarzt in der Anaesthesiologi-
schen Abteilung des Klinikums der Uni-
versität Kiel

